

Anal. Real Acad. Farm. 66:

## Doctrina

### Conmemorando un Siglo de Genética (1900-2000)

JUAN-RAMÓN LACADENA  
*Académico de Número*

#### RESUMEN

Con motivo del centenario del redescubrimiento en 1900 de las leyes de Mendel, se hace una revisión de la evolución histórica, conceptual y metodológica de la genética, definida como la “ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión”. El contenido formal de la Genética son las preguntas y respuestas en torno a los genes: ¿qué son? ¿cómo se organizan y transmiten? ¿cómo y cuándo se expresan? ¿cómo cambian? ¿cuál es su destino en el espacio y en el tiempo?

Dentro del desarrollo cronológico de la Genética, la última década (1990-2000) se caracteriza especialmente por el progreso de la *Genómica* y de la *Transgénesis*. En el presente trabajo se analizan algunos aspectos, tanto de la Genómica como de los animales y las plantas y alimentos transgénicos.

**Palabras clave:** Genética.- Historia.- Genómica.- Animales transgénicos.- Plantas transgénicas.- Alimentos transgénicos

#### SUMMARY

##### In commemoration of a century of Genetics (1900-2000)

The rediscovery of Mendel's laws in 1900 was an important landmark in the History of Genetics. Thus, this Science is 100 the present year 2000.

In this work, the historical, conceptual and methodological evolution of Genetics is reviewed. Genetics is defined as the “science who studies the hereditary material under any level (molecular, cellular, individual, population) or aspect”. The formal contents of Genetics are questions and answers in relation to the genes: What are they? How are they organized and transmitted? How and when are they expressed? How do they change? Which is their spacial and temporal fate?

In the chronological development of Genetics, the last decade (1990-2000) is specially characterized by the progress of *Genomics* and *Transgenesis*. In the present review some aspects of the most important advances both of Genomics and transgenic animals and plants are analyzed.

**Key words:** Genetics: History – Genomics – Transgenic animals – Transgenic plants – Transgenic foodstuff

## I. EL NACIMIENTO DE LA GENÉTICA

“Estoy plenamente seguro de que no pasará mucho tiempo hasta que el mundo entero reconozca los resultados de mis investigaciones”. Estas son las palabras proféticas que pronunció Gregor Johann Mendel, el día 1 de Octubre de 1883, tres meses antes de morir, en su última actuación en público como abad y prelado de la Abadía agustina de Brünn, Moravia (hoy Brno, República Checa). Ciertamente que todo el mundo acepta hoy la importancia de la Genética y rinde homenaje a Mendel como fundador de esta ciencia.<sup>1</sup>

Se conmemora este año 2000 el centenario oficial del nacimiento de la Genética puesto que fue en 1900 cuando tres investigadores –Hugo de Vries, Karl Correns y Erich Tschermak<sup>2</sup>– redescubrieron por separado las denominadas “leyes de Mendel” basadas en los datos experimentales que Mendel había dado a conocer el 8 de febrero y el 8 de marzo de 1865 en sendas sesiones científicas públicas de la Sociedad de Naturalistas de Brünn, Moravia, y que fueron publicados al año siguiente en las actas de la Sociedad<sup>3</sup>. Sin embargo, tal como se justificará después, en un sentido conceptual estricto podría decirse que el nacimiento de la Genética no fue instantáneo, sino que fue consecuencia de un largo proceso. De ahí que la fecha del redescubrimiento en 1900 sea más bien simbólica.

## II. DESARROLLO HISTÓRICO-CONCEPTUAL DE LA GENÉTICA<sup>4</sup>

El nacimiento de una nueva ciencia -la Genética- que explicara los fenómenos hereditarios biológicos habría de estar condicionado a su capacidad para dar respuesta a las dos preguntas fundamentales siguientes: ¿cuáles son las leyes por las que se transmiten los caracteres biológicos de padres a hijos? ¿cuál es la base física -es decir, la sustancia- por la que tales características hereditarias se conservan y transmiten? o, en otras palabras, ¿cuál es la base molecular de la herencia?

La respuesta a la primera pregunta fue conocida a partir de las experiencias de Gregor Johann Mendel. La respuesta a la segunda pregunta está en íntima relación con la historia del ácido desoxirribonucleico, ADN, que se inicia en 1869 cuando Miescher escribió el artículo (aparecido en 1871) en el que describía la “nucleína” como una “sustancia ácida rica en fósforo” aislada por vez primera de los núcleos de las células de pus y después de otros tipos de células (levaduras, riñón, hígado, testículos y glóbulos rojos nucleados). La “nucleína” fue rebautizada en 1889 por Richard Altmann como ácido nucleico. Sin embargo, la identificación de la sustancia o material hereditario como ADN -los genes son ADN- no se produjo hasta 1944 cuando Avery, MacLeod y McCarty identificaron el ADN como el “principio transformante” de Griffith (1928) en el fenómeno de transformación bacteriana. Por ello, se deduce que es incorrecto decir -como suele hacerse- que la Genética nació como ciencia en 1900 cuando de Vries, Correns y Tschermak redescubrieron las denominadas leyes de Mendel. En realidad, de acuerdo con lo expuesto anteriormente, podría decirse que el parto de la Genética duró 80 años puesto que empezó en 1865 con el trabajo de Mendel y terminó en 1944 con la identificación del ADN como el material hereditario.

De ambos tipos de planteamientos se derivan dos definiciones diferentes de la Genética: una, que la considera como “la ciencia que estudia la herencia y la variación en los seres vivos” (Bateson, 1906) y, otra, que la define como “la ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión” (Lacadena, 1974, 1988), tal como será justificado a continuación.

El desarrollo de la Genética a partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel en 1900 fue muy rápido y, posiblemente, igualado por muy pocas ciencias. Su progreso ha estado impulsado por tres fuerzas. La primera en orden cronológico fue su inmediata aplicación a la Mejora de plantas y animales. Aquí habría que tener en cuenta su propio origen como consecuencia de la actividad de los mejoradores y criadores de plantas y animales, recordando que las reuniones que hoy se consideran como los tres primeros congresos internacionales de Genética se convocaron como “International Conference on Hybridization” (Londres, 1899), “International Conference on Plant Breeding and Hybridization” (Nueva York, 1902) y “Conference on Hybridization and Plant Breeding” (Londres, 1906). Y fue precisamente en esta tercera reunión donde William Bateson propuso el nombre de Genética para la actividad que allí les reunía y que “había dejado de ser un misterio para convertirse en ciencia”, decidiéndose que los resúmenes y acuerdos de dicha reunión se publicaran bajo el nuevo epígrafe de “Third International Conference on Genetics”.

La segunda fuerza que ha impulsado el progreso de la Genética radica en su aplicación a la Medicina, convirtiendo al ser humano en beneficiario directo del conocimiento genético.

Por último, pero no por eso menos importante, hay que tener en cuenta que la Genética puede aportar luz al conocimiento básico del fenómeno vital: su esencia, origen y evolución.

Cuando se tiene una perspectiva global de la Genética es posible apreciar la posición que ocupa entre las ciencias biológicas. Así, el profesor Rubio (1973)<sup>5</sup>, tras examinar las relaciones interdisciplinarias entre la Genética y otras ciencias biológicas (Citología, Bioquímica, Fisiología, Microbiología, Botánica, Zoología, Ecología, Agronomía, Zootecnia, Medicina), concluía que la Genética ocupa un puesto central porque con todas ellas tiene conexión en contenido y desarrollo histórico, ofreciendo un punto de vista aglutinante del pensamiento biológico actual. Es -decía el profesor Rubio- “como un relieve orográfico en una llanura, observatorio desde el cual se consigue una visión nueva de todo el paisaje circundante, pero siendo al mismo tiempo desde los diversos puntos de la llanura desde donde se logra precisar el perfil característico [diferente] de ese relieve”. En la llanura de ese panorama descrito podrían situarse también las ciencias

experimentales no biológicas como la Física, la Química, las Matemáticas y la Geología.

Esta relación múltiple de la Genética con las demás ciencias implica una enorme diversidad de organismos y de técnicas de estudio que pueden llevar -como se lamentaba Hadorn en su alocución presidencial del XI Congreso Internacional de Genética (La Haya, 1963)- a una diversificación y divergencia tan grandes entre los diferentes campos de investigación de la Genética que conduzcan a una falta de entendimiento mutuo entre las diversas especialidades, con la consiguiente desintegración y secesión. Las técnicas experimentales, los organismos manejados y los problemas abordados son tan dispares que puede resultar incluso ininteligible el lenguaje utilizado por los diversos especialistas.

Sin embargo, a pesar de la especialización de la Genética a nivel de organismos (Genética de virus, Genética de bacterias, Genética de hongos, ..., Genética humana), a nivel de organización (Genética Molecular, Citogenética, Genética Mendeliana, Genética de Poblaciones) o a nivel de proceso (Genética del Desarrollo, Genética Evolutiva), se mantiene un concepto unitario gracias a la existencia de un denominador común: el material hereditario. Tan genético es quien estudia el material hereditario de los virus (Genética de virus) como quien analiza cómo se organiza y transmite (Citogenética), cómo se expresa (Genética Molecular) o cuál es su destino en el espacio y en el tiempo (Genética Evolutiva). De ahí que adquiriera todo su significado la definición propuesta de Genética como “la ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión”.

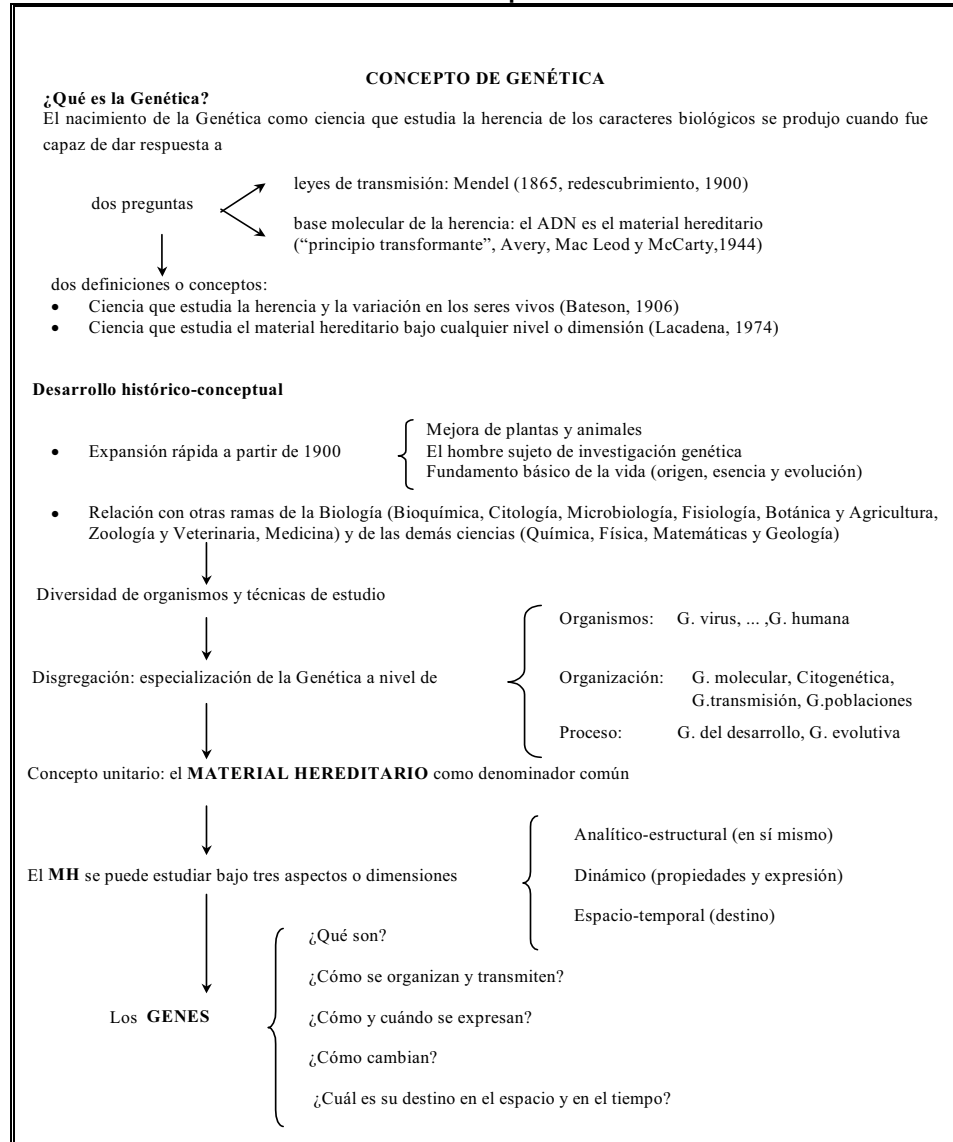
Como señalaba Rubio, el material hereditario se puede estudiar bajo tres dimensiones: analítico-estructural (en sí mismo), dinámica (propiedades y expresión) y espacio-temporal (destino). En otras palabras, el objeto de la Genética son los genes y, por tanto, el contenido formal de esta ciencia ha de proporcionar respuestas adecuadas a las siguientes preguntas en torno a los genes:

- ¿qué son?
- ¿cómo se organizan y transmiten?
- ¿cómo y cuándo se expresan?

- ¿cómo cambian?

- ¿cuál es su destino en el espacio y en el tiempo?

En el Cuadro 1 se resumen las ideas expresadas anteriormente.

**Cuadro 1. Desarrollo histórico-conceptual de la Genética**

En el desarrollo histórico de la Genética pueden diferenciarse, hasta el momento, siete etapas cronológicas:

- la primera etapa, que comprende desde Mendel (1865) y el redescubrimiento de sus leyes en 1900 hasta 1944, corresponde al estudio de la transmisión de los caracteres tanto a nivel familiar como de población;
- la segunda etapa, que abarca de 1940 a 1960 incluye fundamentalmente el estudio de la naturaleza y propiedades del material hereditario;
- la tercera etapa, que va de 1960 a 1975, abordó especialmente los mecanismos de acción génica (código genético, transcripción, traducción) y su regulación;
- la cuarta etapa, denominada de la *Nueva Genética* (Nathans, 1979), abarca de 1975 a 1985 y se caracteriza por el desarrollo y la aplicación de la tecnología de los ácidos nucleicos (restricción o fragmentación, hibridación, secuenciación y amplificación);
- la quinta etapa, que va desde 1985 hasta 1990, se caracteriza por la introducción del análisis genético en la dirección gen  $\rightarrow$  proteína (es decir, genotipo  $\rightarrow$  fenotipo), contraria al análisis genético mendeliano convencional (fenotipo  $\rightarrow$  genotipo), por lo que ha venido en denominarse *Genética Inversa* (Orkin, 1986);
- la sexta etapa abarca desde 1990 hasta 1995 y se caracteriza por la transferencia horizontal de genes (*Transgénesis*), tanto para la obtención de plantas y animales transgénicos como para la Terapia génica como nueva herramienta en la Medicina;
- en la séptima y por el momento última etapa, que abarca desde 1995 hasta la fecha, domina la *Genómica* (Roderick, 1986) que se caracteriza por la disección molecular del genoma de los organismos, desde los más sencillos a los más complejos, siendo su máximo exponente el Proyecto Genoma Humano. Incluso, dentro de la Genómica ya se distingue entre una *Genómica estructural*, una *Genómica funcional* y una *Genómica comparada*. También en esta etapa hay que hacer referencia a la



*Clonación* en mamíferos por transferencia de núcleos (véase el Cuadro 2).

**Cuadro 2. ETAPAS CRONOLÓGICAS DE LA GENÉTICA**

<b>1865 (1900) – 1940:</b>	<b>Genética de la transmisión</b>
<b>1940 – 1960:</b>	Naturaleza y propiedades del <b>material hereditario</b>
<b>1960 – 1975:</b>	<b>Mecanismos de acción génica:</b> Expresión (código, transcripción, traducción) y regulación de los genes. Desarrollo
<b>1975 – 1985:</b>	<b>Nueva Genética</b> , basada en la tecnología de los ácidos nucleicos (fragmentación, hibridación, secuenciación, amplificación)
<b>1985 – 1990:</b>	<b>Genética Inversa:</b> Análisis genético dirección gen → proteína
<b>1990 – 1995:</b>	<b>Transgénesis:</b> Plantas y animales transgénicos. Terapia génica
<b>1995 – 2000:</b>	<b>Genómica:</b> Disección molecular del genoma de los organismos (bacterias, eucariontes, Proyecto Genoma Humano). <b>Genómica estructural y Genómica funcional. Genómica comparada.</b>
<b>1997 – 2000:</b>	<b>Clonación</b> en mamíferos por transferencia de núcleos. <b>Clonación reproductiva y clonación no reproductiva (cultivos de tejidos).</b>

Finalmente, en relación con la cronología histórica de la Genética, es importante resaltar que la identificación en 1944 del ADN como el material hereditario supuso un cambio de paradigma en la Genética -ampliable a la Biología en general e incluso a la Sociedad- de tal importancia que permite decir que la Historia de la Genética puede dividirse en dos grandes épocas –“antes del ADN” y “después del ADN”- que en estos momentos se corresponden a períodos de tiempo más o menos equivalentes (1865-1944, 1944-2000). Utilizando un juego de palabras, se podría hablar de “la transformación de la Genética por el ADN” (Lederberg, 1994), haciendo referencia a la demostración experimental que supuso el fenómeno de transformación bacteriana y la identificación del ADN como “principio transformante”.

### **III. EL CONCEPTO Y EL MÉTODO EN LA GENÉTICA DESDE LA PERSPECTIVA DE LOS PREMIOS NOBEL: HISTORIA “NOBELADA” DE LA GENÉTICA<sup>6</sup>**

En el desarrollo histórico de la Genética se ha producido una coincidencia cronológica que no se ha dado en otras ciencias, a saber: el devenir científico de la Genética, iniciado a partir de 1900 con el redescubrimiento de las leyes de Mendel, ha coincidido plenamente con la vida de la Fundación Nobel cuyos premios, que suponen el máximo reconocimiento de la comunidad científica internacional, empezaron a concederse a partir de 1901. Por ello, resulta muy interesante analizar cómo el concepto y el método de la Genética han quedado reflejados en su propia historia puesta de manifiesto por el reconocimiento de la comunidad científica a través de los 27 premios que la Fundación Nobel ha concedido desde su creación hasta la fecha a un total de 57 investigadores por sus aportaciones relevantes en el campo de la Genética o materias afines. De los 27 premios considerados, 21 son de Fisiología y Medicina, 5 de Química y uno de la Paz (ver el Cuadro 3).

**Cuadro 3. Premios Nobel relacionados con la Genética**

(todos ellos de Fisiología y Medicina, salvo indicación expresa)

<b>1910</b>	<b>ALBRECHT KOSSEL:</b> “por sus trabajos sobre las sustancias albuminoides, incluyendo las nucleínas, que han contribuido al conocimiento de la química de las células”
<b>1930</b>	<b>KARL LANDSTEINER:</b> “por sus descubrimientos de los grupos sanguíneos de la especie humana”
<b>1933</b>	<b>THOMAS H. MORGAN:</b> “por su descubrimiento sobre la función de los cromosomas como portadores de la herencia”
<b>1946</b>	<b>HERMANN J. MULLER:</b> “por su descubrimiento de la inducción de mutaciones mediante radiación con rayos X”
<b>1958</b>	<b>GEORGE W. BEADLE y EDWARD L. TATUM:</b> “por su descubrimiento de que los genes actúan regulando sucesos químicos definidos” <b>JOSHUA LEDERBERG:</b> “por sus descubrimientos relacionados con la recombinación genética y la organización del material genético en las bacterias”
<b>1959</b>	<b>SEVERO OCHOA y ARTHUR KORNBERG:</b> “por su descubrimiento de los mecanismos en la síntesis biológica de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico”
<b>1960</b>	<b>PETER MEDAWAR y FRANK MACFARLANE BURNET:</b> “por su descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida”
<b>1962</b>	<b>JAMES D. WATSON, FRANCIS H. C. CRICK y MAURICE H. F. WILKINS:</b> “por sus descubrimientos en relación con la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su significación para la transmisión de la información en la materia viva”
<b>1965</b>	<b>FRANCOIS JACOB, JACQUES MONOD y ANDRE LWOFF:</b> “por sus descubrimientos en relación con el control genético de la síntesis de enzimas y virus”
<b>1968</b>	<b>ROBERT W. HOLLEY, HAR GOBIND KHORANA y MARSHALL W. NIRENBERG:</b> “por su interpretación del código genético y su función en la síntesis de proteínas”

<b>1969</b>	MAX <b>DELBRÜCK</b> , SALVADOR E. <b>LURIA</b> y ALFRED D. <b>HERSHEY</b> : “por sus descubrimientos sobre el ciclo de reproducción de los virus y el papel del material genético en las bacterias y los virus”
<b>1970</b>	NORMAN E. <b>BORLAUG</b> : “por su contribución a la revolución verde” (Paz)
<b>1972</b>	RODNEY R. <b>PORTER</b> y GERALD M. <b>EDELMAN</b> : “por sus descubrimientos sobre la estructura química de los anticuerpos” (Química)
<b>1975</b>	RENATO <b>DULBECCO</b> , DAVID <b>BALTIMORE</b> y HOWARD M. <b>TEMIN</b> : “por sus descubrimientos en relación con la interacción entre los virus tumorales y el material genético en la célula”
<b>1978</b>	WERNER <b>ARBER</b> , HAMILTON O. <b>SMITH</b> y DANIEL <b>NATHANS</b> : “por su descubrimiento de las endonucleasas de restricción y su aplicación en genética molecular”
<b>1980</b>	GEORGE <b>SNELL</b> , BARUJ <b>BENACERRAF</b> y JEAN <b>DAUSSET</b> : “por sus descubrimientos sobre las estructuras de las superficies celulares genéticamente determinadas que rigen las reacciones inmunológicas”
<b>1980</b>	PAUL <b>BERG</b> : “por sus estudios fundamentales de bioquímica sobre ácidos nucleicos, en particular el ADN recombinante”. (Química) WALTER <b>GILBERT</b> y FREDERICK <b>SANGER</b> : “por sus contribuciones a la determinación de las secuencias de bases en los ácidos nucleicos” (Química)
<b>1982</b>	AARON <b>KLUG</b> : “por su desarrollo de la microscopía electrónica cristalográfica y sus descubrimientos sobre la estructura de complejos de ácidos nucleicos-proteínas biológicamente importantes” (Química)
<b>1983</b>	BARBARA <b>McCLINTOCK</b> : “por su descubrimiento de estructuras móviles en la masa genética”
<b>1984</b>	NIELS K. <b>JERNE</b> : “por sus teorías sobre la especificidad en el desarrollo y control de los sistemas de inmunidad” GEORGE J. F. <b>KÖHLER</b> y CESAR <b>MILSTEIN</b> : “por su descubrimiento del principio que rige la producción de anticuerpos monoclonales”
<b>1987</b>	SUSUMU <b>TONEGAWA</b> : “por su descubrimiento del fundamento genético de la formación de una rica variedad de anticuerpos”
<b>1989</b>	J. MICHAEL <b>BISHOP</b> y HAROLD E. <b>VARMUS</b> : “por sus descubrimientos sobre el origen celular de los oncogenes retrovirales”

<b>1989</b>	<b>SIDNEY ALTMAN</b> y <b>THOMAS R. CECH</b> : "por su descubrimiento de las propiedades catalíticas del ácido ribonucleico (ARN)" (Química)
<b>1993</b>	<b>RICHARD J. ROBERTS</b> y <b>PHILLIP A. SHARP</b> : "por el descubrimiento de los genes discontinuos"
<b>1993</b>	<b>KARY B. MULLIS</b> : "por su invención del método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)" (Química) <b>MICHAEL SMITH</b> : "por su contribución fundamental al establecimiento de la mutagénesis dirigida mediante oligonucleótidos y su desarrollo para estudios de proteínas" (Química)
<b>1995</b>	<b>EDWARD B. LEWIS</b> , <b>CHRISTIANE NÜSSLEIN-VOLHARD</b> y <b>ERICK F. WIESCHAUS</b> : "por sus descubrimientos sobre el control genético del desarrollo temprano del embrión"
<b>1996</b>	<b>PETER C. DOHERTY</b> y <b>ROLF M. ZINKERNAGEL</b> : "por sus descubrimientos sobre la respuesta inmunitaria de las células frente al ataque de organismos infecciosos"

En el apartado anterior se ha justificado el concepto de Genética como la ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión y ello permite concluir que su contenido formal viene dado por el planteamiento y respuestas a las preguntas siguientes en torno a los genes: ¿qué son? ¿cómo se organizan y transmiten? ¿cómo y cuándo se expresan? ¿cómo cambian? ¿cuál es su destino?. En el Cuadro 4 se esquematizan las aportaciones de los premios Nobel al contenido formal (concepto) de la Genética.

#### Cuadro 4. Aportaciones de los premios Nobel al contenido formal (concepto) de la Genética

GENES	¿Qué son?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Química de los ácidos nucleicos (1893-1894): Kossel (1910)</li> <li>- Los genes son ADN: Fagos radiactivos (1952): Hershey (1969)</li> <li>- Modelo estructural del ADN (1953): Watson y Crick (1962), Wilkins (1962)</li> </ul>
	¿Cómo se organizan y transmiten?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estructura de la cromatina (1977): Klug (1982)</li> <li>- Transmisión molecular: Replicación semiconservativa (propuesta por Watson y Crick, 1953). Síntesis enzimática del ADN (1956): Kornberg (1959)</li> <li>- Transmisión celular: Teoría cromosómica de la herencia               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los genes están en los cromosomas (1910): Morgan (1933)</li> <li>- Sobrecruzamiento y recombinación (1931): McClintock (1983)</li> </ul> </li> </ul>
	¿Cómo y cuándo se expresan?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipótesis un gen - una enzima (1941): Beadle y Tatum (1958)</li> <li>- Hipótesis de la secuencia (1958): Crick (1962)</li> <li>- Desciframiento de la clave del código genético (1961-1966): Ochoa (1959); Nirenberg y Khorana (1968)</li> <li>- Síntesis de proteínas: el ARNt (1965): Holley (1968)</li> <li>- Genes discontinuos (1977): Sharp y Roberts (1993)</li> <li>- Procesamiento del ARN y actividad catalítica del ARN (1981, 1983): Altman y Cech (1989)</li> <li>- Regulación de la expresión génica: Modelo del operón: Jacob y Monod (1965)</li> <li>- Control genético del desarrollo embrionario temprano en <i>Drosophila</i> (1978, 1980): Lewis, Nüsslein-Volhard y Wieschaus (1995)</li> </ul>
	¿Cómo cambian?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inducción de mutaciones con rayos X (1927): Muller (1946)</li> <li>- Elementos genéticos móviles (1951): McClintock (1983)</li> <li>- Mutagénesis dirigida (1978): Smith (1993)</li> </ul>
	¿Cuál es su destino?	

Las fechas indicadas en primer lugar corresponden a las de publicación de los trabajos originales fundamentales mientras que las que aparecen detrás de los nombres hacen referencia a las de concesión del premio Nobel

El método científico hipotético-deductivo implica el planteamiento de una hipótesis de trabajo -basada en y coherente con los datos previamente conocidos- que debe ser sometida a rigurosas pruebas experimentales. Los resultados obtenidos conducirán al planteamiento de nuevos experimentos para contestar a los nuevos interrogantes surgidos.

La regla de oro de la investigación biológica, extensible obviamente a la investigación genética, se basa en tres puntos: qué pregunta o problema se trata de resolver, en qué material biológico se va a realizar la experimentación y mediante qué técnica metodológica e instrumental. No cabe duda que si un investigador aspira a ser premio Nobel habrá de

plantearse una pregunta importante y, a partir de ahí, decidir cuál es el organismo más adecuado para abordar dicho problema y si dispone de la técnica metodológica e instrumental necesaria. En el Cuadro 5 se resume cómo en la historia “nobelada” de la Genética se ha aplicado en el método científico la regla de oro de la investigación en su triple aspecto antes mencionado.

### **Cuadro 5. EL MÉTODO CIENTÍFICO EN GENÉTICA Y LOS PREMIOS NOBEL**

<b>REGLA DE ORO DE LA INVESTIGACIÓN</b>		
<b>Pregunta importante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Qué son los genes?</li> <li>¿Cómo se organizan y transmiten?</li> <li>¿Cómo y cuándo se expresan?</li> <li>¿Cómo cambian?</li> <li>¿Cuál es su destino?</li> </ul>	(ver Cuadro 4)
<b>Material biológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guisante (1866): Mendel</li> <li>Drosophila (1915): Morgan (1933)</li> <li>Hongos (1941): Beadle y Tatum (1958)</li> <li>Virus (1943, 1946): Delbrück, Luria y Hershey (1969)</li> <li>Bacterias: Conjugación (1946), Lederberg (1958); Lisogenia (1950), Lwoff (1965)</li> </ul>	

<b>Técnica</b>	{ Tecnología de ácidos nucleicos	{ Endonucleasas de restricción (1973): Arber, Smith y Nathans (1978) Secuenciación del ADN (1975, 1977): Gilbert y Sanger (1980) Moléculas ADN recombinante (1972): Berg (1980) Reacción en cadena de la polimerasa (1985): Mullis (1993) Mutagénesis dirigida (1979): Smith (1993)
		{ Anticuerpos monoclonales (1975): Köhler y Milstein (1984) Ultracentrífuga : Svedberg (1926) Elec- troforesis: Tiselius (1948) Microscopio electrónico: Ruska (1986) M.E. scanner: Binning y Rohrer (1986)

Por último, el análisis del desarrollo histórico-conceptual de la Genética desde el punto de vista de los premios Nobel concedidos pone de manifiesto que -además de las investigaciones realizadas para dar contestación a las preguntas referentes al concepto de la Genética como ciencia que estudia el material hereditario (¿qué son los genes? ¿cómo se organizan y transmiten? ¿cómo y cuándo se expresan? ¿cómo cambian?)- hay algunas áreas específicas de investigación que también han sido motivo de concesión del galardón, tales como la Inmunogenética, la Genética del Cáncer y la Genética aplicada a la Mejora de Plantas (ver el Cuadro 6).



### Cuadro 6. Areas específicas de investigación en Genética y premios Nobel

Areas de investigación	<b>El material hereditario: los genes</b> (ver Cuadro 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Qué son?</li> <li>- ¿Cómo se organizan y transmiten?</li> <li>- ¿Cómo y cuándo se expresan?</li> <li>- ¿Cómo cambian?</li> </ul>
	<b>Inmunogenética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunología de los grupos sanguíneos humanos (1900, 1901): Landsteiner (1930)</li> <li>- Tolerancia inmunológica y teoría de la selección clonal : Medawar y Burnet (1960)</li> <li>- Estructura química de los anticuerpos (1959): Porter y Edelman (1972)</li> <li>- Sistemas de histoincompatibilidad (1948, 1958): Snell, Benacerraf y Dausset (1980)</li> <li>- Control de sistemas de inmunidad: Jerne (1984)</li> <li>- Anticuerpos monoclonales (1975): Köhler y Milstein (1984)</li> <li>- Base genética de la diversidad de los anticuerpos (1976): Tonegawa (1987)</li> <li>- Mecanismos de reconocimiento de los microorganismos invasores por las células del sistema inmunitario (1974): Doherty y Zinkernagel (1996)</li> </ul>
	<b>Genética y cáncer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interacción entre los virus tumorales y el material genético de las células (1964, 1970): Dulbecco, Baltimore y Temin (1975)</li> <li>- Origen celular de los oncogenes retrovirales (1976): Bishop y Varmus (1989)</li> </ul>
	<b>Genética aplicada a la Mejora de Plantas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La revolución verde: Borlaug (1970)</li> </ul>

Las fechas que se citan en primer lugar corresponden a las de los trabajos originales fundamentales mientras que las que aparecen detrás de los nombres hacen referencia a las de concesión del premio Nobel

## IV. MANIPULACIÓN GENÉTICA

Como se indicaba anteriormente, en la década 1975-1985 se desarrollaron las técnicas moleculares de fragmentación, hibridación, secuenciación y amplificación del ADN que permiten, respectivamente, 1) cortar moléculas de ADN por donde desea el investigador utilizando “tijeras enzimáticas” como son las endonucleasas de restricción, 2) localizar genes concretos hibridando sondas marcadas con sus secuencias complementarias en el ADN original, 3) leer directamente el mensaje genético contenido (realizable ya mediante técnicas de secuenciación automática) y 4) multiplicar millones de veces la cantidad de ADN disponible a partir de una muestra ínfima mediante la técnica denominada

“reacción en cadena de la polimerasa” (PCR). Esta tecnología de los ácidos nucleicos es la que he hecho manipulables a los genes.

Hace ya muchos años que Fred Hoyle, el famoso astrónomo de la Universidad de Cambridge, profetizaba que “dentro de veinte años, los físicos, que sólo fabrican inofensivas bombas de hidrógeno, trabajarán en libertad, mientras que los biólogos moleculares lo harán tras alambradas eléctricas”. Lo que Hoyle predecía era el enorme poder que iba a tener la Genética al poder manipular los genes. Salvando las distancias, se podría hacer la siguiente comparación: lo mismo que el poder y el peligro de la Física se alcanzó cuando los científicos fueron capaces de “tocar” los átomos (me refiero a la física atómica y la energía nuclear), el poder y el peligro potencial de la Genética se han hecho realidad cuando los científicos han podido “tocar” los genes; es decir, manipularlos. Es la manipulación genética.

Realmente, la potencialidad de la Genética es enorme y eso hace que el ciudadano -la Sociedad- perciba la Genética como una ciencia todopoderosa y considere al ADN como una nueva piedra filosofal de la Biología; aunque algunos, ante el mal uso que pueda hacerse de las técnicas genéticas, puedan ver la doble hélice del ADN como una molécula de doble filo.

En el Cuadro 7 se pone de manifiesto el avance vertiginoso de la Ingeniería Genética Molecular y sus aplicaciones en sus treinta años de historia (1970-2000):

#### **Cuadro 7. CRONOLOGÍA DE LA INGENIERÍA GENÉTICA MOLECULAR Y SUS APLICACIONES**

1970:	Moléculas de ADN recombinante : Utilización de ligasas (Khorana)
1972:	Moléculas de ADN recombinante : Extremos cohesivos utilizando nucleotidil terminal transferasas (Berg)
1973:	Moléculas de ADN recombinante : Extremos cohesivos mediante endonucleasas de restricción (EcoRI, Cohen)
1974-1975:	Moratoria : Conferencia de Asilomar (Berg <i>et al</i> )
1976:	Aislamiento de genes : ARNm → ADNc (Rabbits, Maniatis)

1977:	Síntesis artificial del gen a clonar : Insulina, somatostatina (Boyer)
1978:	Bibliotecas (genotecas) de ADN eucariótico : Fagos y cósmidos (Maniatis)
1979:	Paseo cromosómico (Hogness)
1981:	Comercialización (I+D) : la empresa Genentech cotiza en la bolsa de Nueva York. Biotecnología
1982:	Se comercializa la “Humulina”: insulina humana obtenida mediante las técnicas del ADN recombinante
1982-1985:	Animales transgénicos (Gordon, Ruddle, Hammer)
1983-1986:	Cromosomas artificiales de levaduras, YACs (Murray y Szostak, Olsen)
1986:	Genética Inversa: Análisis genético en la dirección gen → proteína (Orkin)
1986:	Bloqueo de genes por recombinación homóloga: Gene targeting, ratones knockout (Capecchi)
1984-1990:	Terapia Génica (Friedmann, Verma, Anderson, Blaese, Rosenberg)
1990-1995:	Terapia Génica: Se aprueban los primeros protocolos (1990) y se obtienen los primeros resultados positivos (Anderson <i>et al.</i> , 1995; Bordignon <i>et al.</i> , 1995)
1986-1990:	Iniciación del Proyecto Genoma Humano
1990-2000:	Plantas transgénicas y su utilización en la agricultura Animales domésticos transgénicos productores de proteínas terapéuticas humanas: Granjas farmacéuticas
1995-2000:	Genómica: Disección molecular del genoma de organismos: Secuenciación total del genoma de bacterias (Venter <i>et al.</i> ). Genoma esencial mínimo (Venter <i>et al.</i> )
1995-2000	Proyecto Genoma Humano: Mapas de transcripción basados en secuencias expresadas, ESTs (Venter) y mapas físicos basados en secuencias etiquetadas, STS (Cohen, Lander). The Sanger Centre (Dunham), NIH (Collins), etc. Genómica estructural y Genómica funcional.
1996:	Genómica : Secuenciación total del genoma de un organismo eucariótico ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 12.052.000 pb) (Goffeau <i>et al.</i> )
1997-2000:	Clonación de mamíferos a partir de células diferenciadas de un individuo adulto de oveja (“Dolly”, Wilmut <i>et al.</i> ), vaca, ratón, etc.
1998:	Genómica: Secuenciación total del genoma de un organismo eucariótico pluricelular ( <i>Caenorhabditis elegans</i> , 97.000.000 pb) (Sulston, Waterston <i>et al.</i> )
1999:	Genómica: El Genoma mínimo de <i>Mycoplasma</i> (Venter <i>et al.</i> )

1999-2000:	Terapia celular: Cultivos de tejidos a partir de células pluripotentes
1999:	Genómica: Secuenciación del cromosoma 22 humano; 33,4 Mpb; 545 genes; 134 pseudogenes (Dunham <i>et al.</i> )
2000:	Genómica: Secuenciación del cromosoma 21 humano; 33,5 Mpb; 225 genes; 59 pseudogenes (Hattori <i>et al.</i> )
2000:	Genómica: Secuenciación del genoma de <i>Drosophila melanogaster</i>
2000:	Genómica: Secuenciación del genoma humano ( > 90%)
2000:	Terapia génica: nuevos éxitos en inmunodeficiencia combinada grave (Cavazzana-Calvo <i>et al.</i> ) y en la hemofilia tipo B

La última década de la Genética (1990–2000) se ha caracterizado por el desarrollo de tres áreas de investigación realmente notables: la Genómica, la Transgénesis y la Clonación. Por razones de espacio, en lo que sigue solamente se hará referencia a las dos primeras.

## 1. GENÓMICA

El término *Genómica* hace referencia a la rama de la Genética que trata de la *disección molecular del genoma de los organismos*; es decir, el conocimiento total de la secuencia de bases nitrogenadas (A,T,G,C) de su ADN. El desarrollo de la Genómica empezó a dar resultados espectaculares a partir de 1995 con el desciframiento de la secuencia total de los genomas de organismos sencillos, como son las bacterias, para continuar con organismos más complejos (la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, el nematodo *Caenorhabditis elegans*, el insecto *Drosophila melanogaster* y otros aún en progreso como el ratón *Mus musculus*, la planta *Arabidopsis thaliana*, etc.), para terminar con el *Proyecto Genoma Humano* como máxima expresión de la Genómica. En el cuadro 8 se incluyen algunos datos de interés.

**Cuadro 8. GENÓMICA: ORGANISMOS SECUENCIADOS**

ORGANISMO	TAMAÑO DEL GENOMA (en pares de bases, pb)	AÑO DE SECUENCIACIÓN
Procariontes (Bacterias)		

<i>Haemophilus influenzae</i>	1.830.137 pb	Fleischmann, ... ,Venter (1995)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	580.070 pb	Fraser, ... ,Venter (1995)
<i>Methanococcus jannaschii</i>	1.660.000 pb	Bult, ... ,Venter (1996)
<i>Helicobacter pylori</i>	1.667.867 pb	Tomb, ... ,Venter (1997)
<i>Escherichia coli</i>	4.639.221 pb	Blattner <i>et al</i> (1997)
<i>Bacillus subtilis</i>	4.214.810 pb	Kunst <i>et al</i> (1997)
<i>Treponema pallidum</i>	1.138.006 pb	Fraser, ... ,Venter (1998)
<i>Rickettsia prowazekii</i>	1.111.523 pb	Anderson <i>et al</i> (1998)
<b>Eucariontes</b>		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12.052.000 pb (completo)	Goffeau <i>et al</i> (1996)
<i>Caenorhabditis elegans</i>	97.000.000 pb (completo)	Consortio (1998)
<i>Arabidopsis thaliana</i>	Cromosoma 2: 19.600.000 pb Cromosoma 4: 17.380.000 pb (en conjunto, un 32% del genoma total: 130-140 Mpb)	Lin, ... ,Venter (1999) Consortio (1999)
<i>Drosophila melanogaster</i>	120.000.000 pb ADN eucromatina (el 30% del ADN del genoma total, 180 Mpb, es de heterocromatina)	Adams, ... ,Venter (2000)

	centromérica)	
<i>Homo sapiens</i>	> 90% del genoma (3.000 Mpb)	Venter, Collins, Dunham, etc. (2000)

En el Cuadro 9 se señalan los hitos más importantes relacionados con el desarrollo del Proyecto Genoma Humano.

### **Cuadro 9. CRONOLOGÍA DEL PROYECTO GENOMA HUMANO**

Marzo, 1986	El Departamento de Energía (DoE) de los Estados Unidos discute en Santa Fe los planes de secuenciación del genoma humano.
Abril, 1987	El DoE acuerda gastar mil millones de dólares a lo largo de siete años.
Febrero, 1988	El US National Research Council apoya el Proyecto Genoma Humano (PGH).
Marzo, 1988	Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los Estados Unidos anuncian su participación.
Abril, 1988	La Office of Technology Assessment (OTA) del Congreso de los Estados Unidos apoya el PGH.
Septiembre, 1988	Se crea la Office of Human Genome Research en los NIH presidida por J.D. Watson.
Octubre, 1989	Los NIH crean el National Center for Human Genome Research (NCHGR) dirigido por Watson.
Abril, 1990	NIH y DoE publican un plan quinquenal (1990-1995) de mapeo y secuenciación con un presupuesto de 200 millones \$/año.
Julio, 1991	Craig J. Venter, entonces en los NIH, revela que esta institución ha solicitado las patentes de fragmentos de ADN de células del cerebro secuenciadas en su laboratorio. Watson se opone.
Abril, 1992	Watson dimite como director del NCHGR, siendo sustituido por Francis Collins
Junio, 1992	Venter abandona los NIH y crea The Institute for Genomic Research (TIGR) en Rockville, Mariland, que es financiado con 125 millones \$ por

	SmithKline Beecham a través de la compañía Human Genome Sciences (HGS).
Julio, 1992	Se crea en Inglaterra el Wellcome Trust, anunciando una subvención de 50 millones £ para proyectos de secuenciación que incluye el del nematodo <i>Caenorhabditis elegans</i> . El PGH continúa como proyecto multinacional sostenido por fondos públicos y de organizaciones benéficas.
Octubre, 1993	NIH y DoE hacen público un plan quinquenal revisado (1993-1998) cuya meta es la secuenciación de 80 Mpb. Se estima que el PGH será completado en 2005.
Octubre, 1993	Wellcome Trust y UK Medical Research Council abren el Sanger Center en Hinxton Hall, Cambridge, para la secuenciación del genoma humano y otros organismos modelo.
Septiembre, 1994	Investigadores franceses y americanos hacen público un mapa genético de ligamiento completo del genoma humano, con un año de antelación sobre el plan programado.
Diciembre, 1995	En otra colaboración de investigadores americanos y franceses se publica un mapa físico del genoma humano que contiene 15.000 marcadores.
Febrero, 1996	Los miembros internacionales componentes del PGH acuerdan en las Bermudas dar a conocer en 24 horas en una base de datos pública las secuencias del genoma humano que se vayan obteniendo.
Abril, 1996	Un consorcio internacional publica la secuencia completa del genoma de la levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
Enero, 1997	El NCHGR cambia su denominación como National Human Genome Research Institute (NHGRI).
Junio, 1997	TIGR rompe sus relaciones con HGS por razones de política de publicación.
Mayo, 1998	Venter anuncia la formación de una compañía, más tarde denominada Celera, para secuenciar el genoma humano en un plazo de tres años, utilizando el método “whole-genome shotgun”. La política de acceso a los datos de Celera no seguirá la declaración de las Bermudas.
Mayo, 1998	Como respuesta a Celera, Wellcome Trust anuncia que duplicará su dotación económica, haciéndose responsable de la tercera parte de la realización del PGH.

Octubre, 1998	NIH y DoE hacen públicas sus metas para el quinquenio 1998-2003: un tercio del genoma total humano (1000 Mpb) y un “borrador de trabajo” del resto del genoma para el 2003.
Diciembre, 1998	Investigadores británicos y americanos secuencian completamente el genoma del nematodo <i>Caenorhabditis elegans</i> .
Diciembre, 1998	NIH y Wellcome Trust bloquean la colaboración propuesta entre Celera y DoE, argumentando que el acuerdo iría en contra de la política de acceso libre a los datos del PGH.
Marzo, 1999	NIH adelanta la fecha de obtención del “borrador de trabajo” del genoma humano a la primavera del 2000. NIH y Wellcome Trust anuncian el final de la “fase piloto” y comienzan la secuenciación total. Los costes se reducen a 20-30 centavos \$/base
Septiembre, 1999	NIH lanza el proyecto de secuenciación del genoma del ratón, <i>Mus musculus</i> .
Noviembre, 1999	El PGH alcanza los mil millones de bases secuenciadas.
Diciembre, 1999	Se publica la primera secuencia completa de un cromosoma humano (el cromosoma 22). Celera y PGH oficial discuten su posible colaboración.
Enero, 2000	Celera anuncia haber secuenciado un 90% del genoma humano.
Marzo, 2000	Celera, en colaboración con investigadores de universidades y otras instituciones, publican la secuencia “substancialmente completa” (120 Mpb de la eucromatina) de <i>Drosophila melanogaster</i> utilizando el método “whole-genome shotgun”.
Marzo, 2000	Nuevo intento fracasado de colaboración entre Celera y PGH por la política de liberación de datos.
Marzo, 2000	PGH anuncia haber alcanzado la secuenciación de 2000 Mpb.
Abril, 2000	Celera anuncia la terminación del “estadio de secuenciación en bruto” del genoma completo de un individuo humano.
Mayo, 2000	Un consorcio del PGH formado por investigadores alemanes y japoneses publica la secuencia completa del cromosoma 21.
Junio, 2000	El consorcio oficial del PGH y Celera anuncian conjuntamente el “borrador de trabajo” del genoma humano completo.



De nada servirían los trabajos de secuenciación si no se sabe para qué sirven las secuencias descifradas. Por eso, muy pronto la *Genómica estructural* –la secuenciación sin más– dio paso a la *Genómica funcional*, que trata de descubrir la función que tiene cada secuencia conocida, para lo cual resulta de gran ayuda la comparación de las secuencias que aparecen en los genomas de organismos más o menos relacionados en la evolución (*Genómica comparada*).

Al término de la secuenciación total del genoma humano en el año 2000, se puede decir que se ha llegado al “fin del principio”: ya se dispone de toda la base de datos necesaria para iniciar la segunda fase de estudio que ya algunos denominan el Proyecto Proteoma, indicando que se trata de identificar las proteínas que los genes secuenciados codifican, analizando sus funciones e interacciones. De esta manera, el Proyecto Genoma Humano abre las puertas a una nueva Medicina –la Medicina genómica, que incluye la Farmacogenómica– que ha de ser de gran beneficio para la Humanidad. No obstante, todos somos conscientes de los importantes problemas éticos y jurídicos que se están planteando ya sea en términos de privacidad (relaciones laborales, seguros), patentes de genes humanos, identificación legal, etc.<sup>7</sup>

### 1.1. Jugando a Dios<sup>8</sup>

En el desarrollo de la Genómica está jugando un papel preponderante el científico norteamericano J. Craig Venter, trabajando primero en los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, organismo oficial de los Estados Unidos), después en la compañía privada The Institute for Genomic Research (TIGR) y, finalmente, en Celera Genomics que fundó y dirige.

A mediados del año 1999, los medios de comunicación transmitían la siguiente noticia de agencia fechada en Los Angeles, Estados Unidos:

“Un grupo de científicos norteamericanos, que investigan la estructura genética de los seres vivos, afirmó que está a punto de descifrar la forma de crear vida artificial a partir de un grupo reducido de genes [...] El investigador Craig Venter espera emplear ADN de bacterias muertas para crear artificialmente un microorganismo”

En aquella fecha el Dr. J. Craig Venter expuso sus planes en la reunión que la Asociación Americana para el Avance de las Ciencias (AAAS) celebró en la ciudad de Anaheim, cerca de Los Angeles. Algunos meses más tarde, el 10 de Diciembre de 1999, el Dr. Venter publicaba en la revista *Science*<sup>9</sup> los primeros resultados experimentales de su proyecto. Sorprendentemente, los medios de comunicación no han percibido el significado e importancia de la investigación realizada y del proyecto futuro planteado. Este proyecto de “jugar a Dios” (el *playing God* inglés) es el motivo de la presente reflexión.

El enorme poder de la Biomedicina actual estriba, por una parte, en que el científico puede “crear” la vida en el laboratorio mediante la técnica de fecundación *in vitro* y, por otra parte, en la posibilidad de “tocar” los genes y, por tanto, manipularlos. El investigador puede identificar los genes de entre la masa molecular de ADN que constituye el genoma de los organismos, puede caracterizarlos (leerlos), modificarlos, transferirlos de unas células a otras, de unos individuos a otros o de unas especies a otras (transgénesis).

Cuando el científico realiza la fecundación *in vitro* puede originar una nueva vida, pero no actúa como “creador” ya que esa nueva vida que constituye el cigoto no ha sido creada de la nada, sino a partir de dos células preexistentes: los gametos masculino y femenino. Podría decirse, si se quiere, que el científico ha actuado como un dios menor. Sin embargo, la Genómica puede deparar alguna sorpresa en el futuro.

La *Genómica funcional* se plantea la cuestión fundamental de cuántos genes son esenciales para la vida celular. Es decir, la pregunta *¿qué es la vida?* puede expresarse en términos genómicos como *¿cuál es el juego mínimo de genes celulares esenciales?*

La comparación de los genomas de *Mycoplasma genitalium* (580.070 pb) y de *Mycoplasma pneumoniae* (816.000 pb) puso de manifiesto que esta última tiene los mismos 480 genes (aunque más o menos evolucionados) que codifican para proteínas que *M.genitalium* más otros 197 genes adicionales. Por ello, Venter y colaboradores trataron de comprobar si los 480 genes comunes representan un *juego esencial mínimo*. La técnica utilizada (*mutagénesis global con transposones*) consistió en inducir con transposones en ambas especies un gran número de mutaciones

en genes distintos con objeto de identificar cuáles eran o no esenciales para la vida de la célula bacteriana. La conclusión que obtuvieron fue que, de los 480 genes codificantes para proteínas en *Mycoplasma genitalium*, solamente entre 265 y 350 son esenciales para el crecimiento de la bacteria en las condiciones de laboratorio, incluyendo entre ellos unos 100 genes de función todavía desconocida. La existencia de este centenar de genes esenciales cuya función no es conocida podría indicar que aún no se han descrito todos los mecanismos moleculares básicos implicados en la vida de las células.

Otra conclusión que extraen Venter y colaboradores de su experimento es que el *juego de genes esenciales* no se corresponde exactamente con el *genoma mínimo*, ya que genes que son individualmente dispensables pueden no serlo simultáneamente.

Como conclusión final de su trabajo, Venter y colaboradores indican que su investigación representa la etapa inicial de la posible construcción artificial de una célula con un genoma mínimo esencial capaz de desarrollarse en condiciones de laboratorio. Para poder identificar el juego mínimo de genes esenciales apuntan la posibilidad de construir y ensayar un cromosoma artificial tipo “casette” construido con los supuestos genes. No obstante, dicen los autores que dicho experimento no se hará sin una deliberación ética previa. Ante este requerimiento, en el mismo número de la revista *Science*, Cho y colaboradores publican un artículo que discute los aspectos éticos y religiosos de la cuestión<sup>10</sup>.

Simplificando mucho la cuestión, podría decirse que para ser “creadores” de una nueva forma de vida habría que sintetizar artificialmente una especie de membrana celular (lo cual es posible) e introducir en ella, junto con el genoma mínimo construido también artificialmente, los elementos moleculares necesarios para que se exprese. En este contexto es importante recordar que para que se sinteticen las proteínas codificadas por el ADN es necesario a su vez el concurso de ciertas enzimas y otras proteínas; es decir, que se reproduce el círculo vicioso de qué es antes si el huevo o la gallina, el ADN o las proteínas.

A pesar de las enormes dificultades técnicas que implicaría el proyecto de “jugar a Dios”, no debemos olvidar que la experiencia parece demostrar –pensemos, por ejemplo, en el caso de la clonación– que para la Ciencia

todo es posible; en palabras del premio Nobel Severo Ochoa, “la Ciencia es imparable”. Esta frase tiene dos lecturas: la primera, constatar que el progreso científico es continuo, lo cual nos llena a todos de orgullo; la segunda lectura tiene un sentido peyorativo porque podría ser interpretada como que el científico no está dispuesto a parar. Y aquí entraríamos ya en el terreno ético de que no todo lo que es técnicamente posible puede ser éticamente deseable.

Desde hace unos años, en los que la Bioética ha tomado carta de naturaleza en la sociedad y en la comunidad científica, el debate bioético se produce a la par, o incluso antes, que el hecho científico. Pensemos, por ejemplo, en los debates sobre las moléculas de ADN recombinante, el Proyecto Genoma Humano o la clonación. Por ello, no estaría de más que, a la vista de que la Genómica de hoy pueda llevarnos a la posibilidad, aunque sea muy remota, de “jugar a Dios” en el futuro, se abriera un foro de debate sobre la cuestión.

Un proyecto de crear un nuevo organismo con un genoma mínimo implica la realización de un gran número de líneas de investigación que, estableciendo hitos diferentes, deberán converger en una meta común. Es lógico pensar que algunas líneas de investigación tengan un valor científico puramente básico, mientras que otras sean de tipo aplicado, y que las implicaciones éticas, sociales y económicas sean distintas.

Al plantearse el problema ético de la libertad de investigación hay que valorar, como si de una contabilidad se tratara, los beneficios y los costos; es decir, los pros y los contras pero, a diferencia de una contabilidad comercial, no solamente de hacer tal investigación sino también de no hacerla. Se puede pecar por acción o por omisión.

¿Qué repercusiones positivas podría tener el proyecto? Desde el punto de vista de la investigación básica puede suponer una aportación muy importante al conocimiento del origen de la vida, de la evolución bacteriana y del control del metabolismo celular. Desde el punto de vista de la ciencia aplicada, el proyecto podría implicar un progreso en la biotecnología microbiana al tratar de diseñar bacterias con fines específicos y gastos mínimos de energía. Como posibles problemas habría que contemplar las implicaciones ambientales y la posibilidad no deseable, pero posible, de que la ingeniería bacteriana se utilizara como arma biológica.

El reduccionismo es uno de los problemas éticos y filosóficos que plantea el proyecto de “jugar a Dios”. En la controversia científica actual sobre el concepto de vida, muchos biólogos la definen en términos de propiedades metabólicas, de la capacidad de respuesta al ambiente o de la capacidad de replicarse. Como señalan Cho y colaboradores, quienes consideran que la propiedad de replicación es la característica clave de la vida piensan que los genes constituyen tanto el origen como la naturaleza de la vida; es decir, los genes son los que hacen que vivan los seres vivos. La Genómica en sí supone un reduccionismo máximo de la Biología al tratar a los organismos vivos desde la disección molecular de su genoma. El propio Dr. Venter decía: “...estamos cuestionándonos si es ético crear vida de forma sintética ... creemos que esta discusión bien vale la pena ... porque llega a la definición de lo que es vida”. Como se mencionaba antes, en términos genómicos la vida se identificaría con el genoma mínimo o juego esencial de genes.

Una de las singularidades de la especie humana que la diferencia de cualquier otra especie animal es la de ser *sujeto ético* (*the ethical animal* de Waddington); es decir, estar genéticamente capacitado para hacer juicios de valor, distinguir el bien del mal, y obrar libremente optando por uno u otro. Esa capacidad genética es producto de la evolución. El libro del Génesis relata la prohibición divina: “...mas del árbol de la ciencia del bien y del mal no comerás” (Gn 2,16) y por eso la serpiente tentó a Eva diciéndole “... se os abrirán los ojos y seréis como dioses, conocedores del bien y del mal” (Gn 3,5). Por eso en una ocasión anterior me planteaba la cuestión de si el pecado original no podría interpretarse en términos de la capacidad exclusiva del ser humano, como especie biológica, de elegir conscientemente el mal<sup>11</sup>. En relación con el proyecto de crear la vida, los científicos deberán ejercitar su condición de sujetos éticos y obrar en consecuencia.

## 2. TRANSGÉNESIS

Normalmente, en los organismos superiores animales o vegetales la información genética se transmite por mecanismos de reproducción sexual ; es lo que se conoce como *transmisión genética vertical*. Sin embargo, hace

ya unos veinte años se logró obtener los primeros ratones transgénicos mediante *transferencia génica* por inyección directa de ADN extraño en un cigoto obtenido por fecundación *in vitro*; es decir, se trataba de una *transmisión genética horizontal*, también llamada *transgénesis*.

## 2.1. Animales transgénicos

A partir de las experiencias de Gordon, Ruddle y colaboradores iniciadas en 1980 en las que inyectaron ADN de ratón en uno de los pronúcleos de un cigoto de la misma especie, se inició una nueva era en la manipulación genética de embriones de mamíferos<sup>12</sup>. Al año siguiente, Gordon y Ruddle<sup>13</sup> demostraban la integración y transmisión estable a través de la línea germinal de genes inyectados en pronúcleos de cigotos de ratón obtenidos por fecundación *in vitro*. Eran los primeros *ratones transgénicos*. El paso siguiente consistió en probar que también se podían obtener ratones transgénicos que incorporaran en su genoma un gen (*transgén*) de otra especie. Así, Palmiter y colaboradores obtuvieron ratones transgénicos gigantes al inyectar en el pronúcleo de un cigoto el gen de la rata que codifica para la hormona del crecimiento. Incluso, se obtuvieron también ratones transgénicos gigantes cuando el transgén introducido era el gen humano que codifica para la hormona de crecimiento<sup>14</sup>.

Como era de esperar, a los ratones transgénicos siguieron los conejos, ovejas y cerdos transgénicos a los que se les había introducido por microinyección en uno de los pronúcleos del cigoto el ADN del gen humano que codifica para la hormona de crecimiento, en un intento de aumentar el tamaño de tales animales<sup>15</sup>. Sin embargo, este avance científico no tuvo aplicación zootécnica porque la presencia del transgén modifica la fisiología del animal transgénico, produciendo efectos colaterales perjudiciales para su desarrollo. De cualquier manera, la era de la transgénesis animal había comenzado como una realidad imparable. Se han obtenido animales transgénicos en mamíferos (ratón, rata, conejo, oveja, cabra, vaca, cerdo), aves (pollo, codorniz) y peces (salmón, trucha, carpa, dorada, medaka, etc.)<sup>16</sup>.

Por su especial importancia, en lo que sigue solamente se hará referencia a la obtención y utilización de animales transgénicos en especies de mamíferos de valor económico.

### **2.1.1. Mamíferos transgénicos**

Como se indicaba anteriormente, las investigaciones llevadas a cabo a principio de los años ochenta no fueron más que el lanzamiento de una serie ininterrumpida de avances, tanto en la investigación básica como en la utilización práctica de los animales transgénicos. En el cuadro 10 se incluyen los principales hitos relacionados con la obtención y desarrollo de los mamíferos transgénicos.

<b>Cuadro 10. MAMÍFEROS TRANSGÉNICOS: ANTECEDENTES Y CRONOLOGÍA</b>
1938: Spemann propone experimento de transferencia nuclear
1949: Hammond mantiene embriones de ratón en cultivo in vitro
1961: Tarkowski obtiene ratones quiméricos agregando embriones
1966: Lin describe la técnica de microinyección de embriones de ratón
1980: Gordon, Ruddle y col. obtienen los primeros ratones transgénicos por microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos de ratón
1981: Gordon y Ruddle obtienen ratones transgénicos por microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos de ratón
1981: Evans y Kaufman obtienen células embrionarias totipotentes de ratón
1982: Palmiter y col. obtienen ratones transgénicos gigantes mediante transgenes de la hormona del crecimiento de la rata
1983: Palmiter y col. obtienen ratones transgénicos gigantes mediante transgenes de la hormona de crecimiento humana
1983: McGrath y Solter desarrollan una nueva técnica para experimentos de transferencia nuclear en ratón
1985: Hammer y col. obtienen animales de granja transgénicos (conejos, ovejas, cerdos) con el transgén de la hormona del crecimiento humano
1987: Thomas y Capecchi obtienen los primeros ratones knockout por

- recombinación homóloga
- 1989: Clark y col. obtienen ovejas transgénicas con el gen humano del factor IX de coagulación de la sangre mediante microinyección de ADN en el pronúcleo del cigoto
- 1991: Wright y col. obtienen ovejas transgénicas con el gen humano de la  $\alpha$ -1-antitripsina mediante microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos
- 1991: Ebert y col. obtienen cabras transgénicas con el gen AtPH humano (activador tisular de plasminógeno) mediante microinyección de ADN en pronúcleo de cigoto
- 1991: Krimpenfort y col. obtienen vacas transgénicas con el gen humano de la lactoferrina mediante microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos
- 1993: Nagy y Rossant obtienen ratones quiméricos por co-cultivo de embriones
- 1993: Schedl y col. obtienen ratones transgénicos con cromosomas artificiales de levaduras
- 1994: Brinster y col. obtienen ratones transgénicos por trasplante de espermatogonias
- 1996: Campbell y col. obtienen ovejas clónicas por transferencia nuclear de células embrionarias en cultivo
- 1997: Wilmut y col. obtienen ovejas clónicas por transferencia nuclear de células diferenciadas fetales y adultas en cultivo
- 1997: Schnieke y col. obtienen ovejas clónicas transgénicas por transferencia nuclear a partir de células fetales diferenciadas
- 1998: Cibelli y col. obtienen vacas clónicas transgénicas por transferencia nuclear a partir de células fetales diferenciadas
- 1999: Baguisi y col. obtienen cabras transgénicas por transferencia nuclear
- 1999: Yanagimachi y col. obtienen ratones transgénicos mediante la co-inyección de cabezas de espermatozoides y ADN exógeno
- 2000: PPL Therapeutics obtiene cerdos clónicos por transferencia nuclear, etapa previa para obtener cerdos transgénicos útiles para xenotrasplantes
- 2000: McCreath y col., de PPL Therapeutics, obtienen ovejas clónicas transgénicas con el gen humano de la alfa-1-antitripsina integrado



### en el genoma de la oveja por recombinación homóloga

Las técnicas de obtención de animales transgénicos son:

- Microinyección de ADN en núcleo de ovocito
- Microinyección de ADN en pronúcleo o en citoplasma de cigoto (óvulo fecundado)
- Electroporación de cigoto
- Transfección de células totipotentes
- Co-inyección en ovocitos de una mezcla de cabezas de espermatozoides y ADN exógeno
- Vectores virales
- Transfección de gametos
- Transferencia de núcleos transfectados (clonación)

La introducción de una nueva información genética (el transgén) dentro del genoma de un organismo puede presentar algunos problemas en relación a dónde y cuándo expresar el transgén. En cualquier caso, el ideal sería poder dirigir con total precisión el lugar de integración del transgén. Así, por ejemplo, en 2000 se obtuvieron en el Roslin Institute de Edinburgo ovejas transgénicas a partir de la clonación de cultivos celulares modificados mediante recombinación homóloga (*gene targeting*)<sup>17</sup>.

#### 2.1.2. Las granjas farmacéuticas

La Biotecnología ha aplicado estas técnicas experimentales de transgénesis y ya hoy se están estableciendo las primeras *granjas farmacéuticas* en las que se crían ovejas, cabras, vacas o cerdos transgénicos que producen en su leche proteínas terapéuticas humanas (ver Velander *et al.*, 1997, nota nº 10 a pie de página).

La manipulación genética de un mamífero doméstico transgénico consiste, en primer lugar, en preparar el fragmento de ADN que contiene el gen humano, uniéndolo a otro fragmento de ADN correspondiente a un elemento regulador (promotor) procedente de un gen que promueve la síntesis de una proteína de la leche (por ejemplo, la  $\beta$ -lactoglobulina, la

caseína, etc.). De esta manera se asegura que el gen humano sólo se expresará en las células de las glándulas mamarias del animal transgénico (oveja, cabra, vaca, cerdo) obtenido tras la inyección del ADN manipulado en el pronúcleo masculino de un cigoto producido por fecundación *in vitro*<sup>18</sup>. Sin embargo, actualmente, la utilización de la técnica de clonación por transferencia de núcleos de células genéticamente modificadas resulta más ventajosa. Con esta última técnica, los investigadores del Roslin Institute de Edinburgo obtuvieron por vez primera en 1997 ovejas transgénicas procedentes de núcleos de fibroblastos fetales a los que se les había introducido el gen humano que codifica para el factor IX de coagulación de la sangre<sup>19</sup>. Los resultados de estos autores demostraron además que la utilización de la técnica de clonación de los núcleos modificados genéticamente es mucho más eficaz que la técnica original de microinyección de ADN en los pronúcleos de los cigotos.

Posteriormente, con estas técnicas se ha conseguido que la leche de las hembras transgénicas contenga también otras proteínas terapéuticas humanas ( $\alpha$ -1-antitripsina, proteína C, factor VIII de coagulación, antitrombina III, etc.) que pueden luego ser fácilmente separadas de las restantes proteínas propias del animal. Además es importante señalar que el animal transgénico no se ve perjudicado en su desarrollo porque el gen humano sólo se expresa en las células de las glándulas mamarias debido al regulador específico al que se le ha asociado y, por tanto, en las restantes células del animal no se sintetiza la proteína humana al estar silenciado el gen humano. En consecuencia, el animal doméstico ha sido convertido en un gran biorreactor sin perjuicio aparente para él.

Las primeras granjas farmacéuticas fueron establecidas por compañías biotecnológicas como Pharmaceutical Proteins Ltd (PPL) en Escocia (1500 ovejas), Genzyme Transgenics en Estados Unidos (1000 cabras), Gene Pharming Europe en Holanda (vacas), etc. Otros grupos de investigación son partidarios de la utilización de las granjas de cerdos transgénicos dado su corto tiempo de gestación (cuatro meses), el intervalo generacional (un año) y el mayor tamaño de las camadas (10 a 12 lechones), teniendo en cuenta además que una cerda lactante produce unos 300 litros de leche al año.

Las cifras económicas demuestran la importancia futura de las granjas farmacéuticas : el mercado de proteínas terapéuticas, que actualmente se obtienen principalmente mediante fermentación o cultivo celulares, se estima en unos 7.600 millones de dólares anuales y se calcula que podrá llegar a ser de 18.500 millones de dólares el año 2000<sup>20</sup>.

Las cifras expresadas parecerían justificar las enormes inversiones que es necesario hacer para obtener animales transgénicos, tal como se indica en el cuadro 11.

**Cuadro 11. PRODUCCIÓN DE MAMÍFEROS TRANSGÉNICOS EN DIFERENTES ESPECIES**

Especie	Animales transgénicos producidos		Meses para obtener la F2	Coste en \$ estimado de cada animal transgénico	Proteína producida en la leche (por individuo)
	% descendencia	% embriones inyectados y transferidos			
Ratón	17,3	2,6	7,5	121 \$	1 g
Conejo	12,8	1,5	17		1 Kg
Porcino	9,2	0,9	38	25.000 \$	
Ovino	8,3	0,9	52	60.000 \$	100 Kg
Bovino	3,6	0,7	100	546.000 \$	1.000 Kg
Fuente: A. Sánchez Bonastre, 1999					

De la última columna del cuadro anterior se deduce el valor económico de los rebaños de animales transgénicos.

## 2.2. Plantas transgénicas<sup>21</sup>

La **Biotechnología** incluye cualquier técnica que utilice organismos vivos o partes de los organismos para fabricar o modificar productos, para *mejorar plantas o animales* o para desarrollar microorganismos para usos específicos<sup>22</sup>. La Biotechnología posee la capacidad de cambiar a la comunidad industrial del siglo XXI debido a su potencial para producir cantidades prácticamente ilimitadas de:

- sustancias de las que nunca se había dispuesto antes;
- productos que se obtienen normalmente en cantidades pequeñas;
- productos con coste de producción mucho menor que el de los fabricados por medios convencionales;
- productos que ofrecen mayor seguridad que los hasta ahora disponibles;
- productos obtenidos a partir de nuevas materias primas más abundantes y baratas que las utilizadas anteriormente.

La **manipulación genética de las plantas** en beneficio del hombre es parte de la Biotechnología.

### 2.2.1. Mejora genética de plantas

En un sentido amplio, podría decirse que la Mejora de Plantas se remonta a los tiempos más antiguos mediante la aplicación intuitiva de procesos de selección. Así, se puede citar como ejemplo concreto el caso del descubrimiento hecho en la “Cueva de los murciélagos” de Méjico donde se encontraron restos de mazorcas de maíz correspondientes a estratos geológicos sucesivos que mostraban un aumento gradual de tamaño correlativo con la sucesión cronológica. Estos hechos indican sin duda alguna que el hombre del Neolítico, haciendo uso de su inteligencia racional, aplicaba ya un proceso de selección en el maíz que cultivaba.

Los orígenes de la Genética están íntimamente relacionados con la investigación de los hibridistas experimentales de plantas. A partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel, la aplicación de los conocimientos genéticos impulsó el desarrollo de la Mejora.

La Mejora Genética de Plantas tiene como fin obtener los genotipos (constitución genética) que produzcan los fenotipos (manifestación externa de los caracteres) que mejor se adapten a las necesidades del hombre en unas circunstancias determinadas. Aspectos parciales de ese objetivo final son:

- **Aumentar el rendimiento:**
  - ❑ *Mejora de productividad*, aumentando la capacidad productiva potencial de los individuos
  - ❑ *Mejora de resistencia*, obteniendo genotipos resistentes a plagas, enfermedades y condiciones ambientales adversas
  - ❑ *Mejora de características agronómicas*, obteniendo nuevos genotipos que se adaptan mejor a las exigencias y aplicación de la mecanización de la agricultura. Por ejemplo, tales son los casos del sorgo enano o la remolacha monogermen.
- **Aumentar la calidad:**
  - ❑ *Mejora de calidad*, atendiendo, por ejemplo, al valor nutritivo de los productos vegetales obtenidos
- **Extender el área de explotación**, adaptando las variedades de las especies ya cultivadas a nuevas zonas geográficas con características climáticas o edafológicas extremas, como ocurrió con el trigo en los países nórdicos europeos
- **Domesticar nuevas especies**, transformando las especies silvestres en cultivadas con utilidad y rentabilidad para el hombre.

Los métodos convencionales de la Mejora Vegetal han sido los cruzamientos y la selección complementados en ocasiones con técnicas citogenéticas y de mutagénesis artificial. Sin embargo, mediada la década de los ochenta se inició la aplicación de la *ingeniería genética molecular* en la Mejora mediante la utilización de *plantas transgénicas*, que se hicieron

una realidad a escala comercial a partir de la mitad de la década de los noventa.

### **2.2.2. *La revolución verde***

Se puede decir que Malthus se quedó corto cuando predijo la catástrofe para la humanidad porque estimó que la población humana crecería según una progresión geométrica mientras que los alimentos lo harían en progresión aritmética, siendo así que la demografía humana ha crecido a un ritmo más exponencial que geométrico. Sin embargo, las malas predicciones de Malthus no se cumplieron, entre otras causas, por el incremento de las producciones agrícolas gracias, por una lado, a los avances tecnológicos y, por otro lado, a la aplicación de los conocimientos genéticos a la obtención de variedades cultivadas más productivas (Mejora Genética de Plantas). Un magnífico ejemplo de esto último es la denominada “Revolución Verde” llevada a cabo por Norman E. Borlaug, mejorador de plantas y Premio Nobel de la Paz en 1970, que salvó del hambre a las poblaciones humanas en muchas zonas de la tierra.

Como no es éste el lugar de extendernos en detallar en qué consistió la Revolución Verde, sin embargo, puede ser suficiente incluir los siguientes datos<sup>23</sup>:

#### **LA REVOLUCIÓN VERDE: ASPECTOS POSITIVOS**

- Importantes incrementos en la producción de cultivos básicos
  - ❑ En poco más de una década se pasó en Méjico de un rendimiento en el cultivo de trigo de 750 Kg/Ha a 9.000 Kg/Ha
  - ❑ Las variedades de arroz obtenidas en el IRRI duplicaron la producción en países como la India, Filipinas y Pakistán
  - ❑ En sólo cuatro años (1965-1969), la superficie cultivada con las nuevas variedades de trigo y arroz llegó a alcanzar los 15 millones de hectáreas
  - ❑ En el período 1961-1981, la India triplicó su producción anual de trigo

- En 1967 Pakistán ocupaba el segundo lugar entre los países receptores de ayuda alimentaria externa; dos años más tarde Pakistán era un país exportador de arroz
- En el período 1963-1983, China consiguió aumentos en el rendimiento medio del arroz de 2 a 5 Tn/Ha y el del trigo de 1 a 2,5 Tn/Ha
- 800 millones de personas sufren actualmente hambre o escasez de alimentos, pero sin la ayuda de la Revolución Verde esta cifra habría alcanzado los 2.000 millones
- Desde 1970 los precios de los alimentos básicos han disminuido en torno al 70%

### **LA REVOLUCIÓN VERDE: ASPECTOS PENDIENTES**

No obstante, persisten algunos problemas tras la Revolución Verde, como son:

- 800 millones de personas, sobre todo mujeres y niños, consumen menos de 2.000 cal/día
- 180 millones de niños tienen problemas graves relacionados con la falta de alimentos
- 100 millones de niños tienen una grave deficiencia en vitamina A (problemas relacionados con la vista, piel, mucosas y sistema inmune)
- 400 millones de mujeres (15-49 años) tienen deficiencia en hierro (la anemia es la causa del 20% de los abortos o muerte prematura en Asia y Africa)

Teniendo en cuenta los rendimientos actuales y el aumento de población, si no se hace nada en los próximos años la cifra de personas hambrientas en el tercer mundo puede ser escalofriante. Se ha estimado que en el año 2020 habrá una cifra adicional de 1.500 millones de personas con hambre en el mundo.

Esta estimación pesimista plantea los objetivos que la Mejora de Plantas debe abordar en el futuro, tal como se indica a continuación:

#### Países no desarrollados

- Variedades adaptadas a las características de cada zona y con una productividad que se ajuste a la demanda de alimentos por parte de la población
- Las nuevas variedades deben suministrarse a coste cero o casi simbólico

#### Países desarrollados

- Mejora “a la carta”
- Rapidez en obtención de resultados

#### Medios técnicos

- Nuevos desarrollos en el campo de la Biotecnología
- Integración de métodos clásicos (Mejora convencional) y biotecnológicos (Ingeniería genética molecular: Planta transgénicas)

#### Medio ambiente

- El desarrollo de nuevas variedades tiene que tener en cuenta:
  - La escasez de agua
  - La salinización de las tierras de cultivo (especialmente en zonas con regadío)
- Mejora sostenible
- Recursos fitogenéticos
  - Variedades autóctonas
  - Preservación y aprovechamiento de las fuentes de variación intra- y extraespecífica

#### Condición social

- Compatibilizar los intereses de los sectores público y privado (objetivos, protección, registro y patentes)
- Concentración de poder en pocas manos



### 2.2.3. *Plantas transgénicas*

La utilización de plantas transgénicas en programas de Mejora se va incrementando de día en día. En un principio, algunos expertos habían llegado incluso a predecir que hacia el año 2005 el 25% de la producción agrícola en Europa lo sería de plantas transgénicas. Hoy, sin embargo, ante el rechazo social promovido por importantes grupos de presión es impredecible hacer una estimación tan a corto plazo. En esta guerra incruenta, la primera batalla la ganaron –podría decirse que por sorpresa– las grandes compañías multinacionales productoras de las plantas transgénicas, pero la segunda batalla se ha inclinado de parte de los grupos de presión ecologistas y algunas ONGs<sup>24</sup>. ¿Cuál será el resultado final de la guerra de los transgénicos? Yo creo que, aunque con cierto retraso, finalmente se impondrá la cordura por ambos bandos y que, con las debidas precauciones tomadas caso por caso, las plantas y los alimentos transgénicos se aceptarán como una realidad más del avance biotecnológico para beneficio de la humanidad.

Como se mencionaba anteriormente, en los programas de Mejora de Plantas interesa en ocasiones incorporar un gen determinado a una cierta variedad para dotarla, por ejemplo, de resistencia a un patógeno o darle cierta calidad. El método convencional consiste en realizar un primer cruzamiento con un individuo que lleve el gen deseado y luego, mediante un proceso continuado durante varias generaciones de cruzamientos con individuos del genotipo original (*retrocruzamiento*) y selección para el carácter (gen) que se quiere introducir, se puede llegar a obtener, tras un proceso más o menos largo, individuos con el genotipo original al que se ha añadido el gen deseado. Este método convencional tiene varios inconvenientes como son las muchas generaciones necesarias y en ocasiones la limitación que supone la reproducción sexual cuando lo que interesa es introducir el gen de otra especie, ¡y con más razón si esta otra especie ni siquiera pertenece al reino vegetal sino que se trata de una especie bacteriana o animal!

#### **2.2.4. La ingeniería genética molecular en la mejora de plantas**

Las técnicas de ingeniería genética molecular suponen un método alternativo de incorporación de un gen deseado en el genoma de una planta mediante la obtención de plantas transgénicas. No obstante, no debe olvidarse que, una vez introducido el gen deseado, los procesos de selección son similares a los empleados en los métodos convencionales de la Mejora.

La *transgénesis* o *transferencia génica horizontal* en plantas se puede realizar utilizando el ADN-T (transferible) del plásmido *Ti* (inductor de transformación) de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* que produce los tumores o “agallas” en las heridas que se originan en las plantas. En el proceso de infección, el ADN-T tiene la propiedad de poder pasar de la célula bacteriana a las células de las plantas, incorporándose al ADN de los cromosomas de éstas. Dicho de forma muy esquemática, la manipulación genética en este caso consiste en incorporar al ADN-T el gen que se desee introducir en la planta. La mayor eficacia de la técnica se consigue utilizando cultivos celulares de hoja o de tallo que son capaces de regenerar plantas adultas completas a partir de células que han sido genéticamente modificadas (transformadas) usando como vector el ADN-T.

Otras técnicas de transferencia de genes consisten en la introducción del ADN en *protoplastos* (células desprovistas de la pared celulósica por medios enzimáticos o químicos) utilizando el polietilenglicol o la *electroporación*. También se puede introducir el ADN en las células por bombardeo con *microproyectiles* (*biobalística*) formados por partículas de oro o tungsteno recubiertas con ADN del gen deseado. En cualquier caso, después se induce la regeneración de la planta adulta a partir de los *protoplastos* o de las células tratadas.

Con las técnicas mencionadas (especialmente utilizando el ADN-T del plásmido *Ti* de *Agrobacterium tumefaciens*) se han obtenido plantas resistentes a virus, a insectos, a herbicidas, etc. Por ejemplo, desde hace más de treinta años se viene utilizando en agricultura y jardinería un insecticida especialmente eficaz contra las larvas de los lepidópteros cuya eficacia reside en la proteína *Bt* producida por la bacteria *Bacillus thuringiensis*.

*giensis*. Pues bien, la ingeniería genética molecular ha permitido identificar y aislar el gen bacteriano que codifica para la proteína *Bt* y se ha logrado transferirlo a plantas transgénicas de algodón, patata, tomate y maíz, haciéndolas resistentes a los insectos.

Otro caso interesante ha sido la obtención de plantas transgénicas de tomate, soja, algodón, colza, etc. a las que se les ha incorporado un gen que produce la resistencia al principio activo (por ejemplo, el glifosato) de los herbicidas de amplio espectro, lo cual permite eliminar las malas hierbas de especies de hoja ancha y crecimiento cespitoso tratando los campos con herbicidas que no dañan al cultivo.

También se han obtenido plantas transgénicas de tomate con genes que alargan el periodo de conservación y almacenamiento evitando la síntesis de la poligalacturonasa que produce el reblandecimiento del fruto, o plantas de arroz capaces de sintetizar  $\beta$  caroteno precursor de la vitamina A<sup>25</sup>. Como se decía en un lugar anterior, este último avance científico puede ser de gran importancia para solucionar problemas sanitarios en aquellas zonas donde el arroz es la fuente principal de alimentación: al menos 26 países de Asia, Africa y América Latina donde viven grandes masas de población.

Por último, podrían citarse también las plantas transgénicas utilizadas como biorreactores para producir lípidos, hidratos de carbono, polipéptidos farmacéuticos o enzimas industriales<sup>26</sup>.

Resumiendo, puede decirse que los genes (*transgenes*) hasta ahora utilizados en las plantas transgénicas y que son cuestionados corresponden a cinco categorías<sup>27</sup>:

- RESISTENCIA A INSECTOS
  - ☐ Proteína Bt
- RESISTENCIA A HERBICIDAS
  - ☐ Amonio de glufosinato ("Basta", AgrEvo)
  - ☐ Glifosato ("Roundup", Monsanto)
- GENES MARCADORES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS
  - ☐ Canamicina / Neomicina
  - ☐ Estreptomicina
  - ☐ Ampicilina

- ❑ Amicacina
- GENES DE ANDROESTERILIDAD
  - ❑ Genes *barnasa* y *barstar* que afectan a la fecundidad del polen. Esta tecnología, denominada “terminator”, fue abandonada por la compañía Monsanto antes de hacerla efectiva ante la mala imagen que produjo
- GENES SILENCIADORES
  - ❑ Antisentido (Inhibición poligalacturonasa, maduración tomate)

### 2.2.5. *Soja y maíz transgénicos*

Por su repercusión en Europa, los casos de la soja y el maíz transgénicos resultan de especial relevancia. La soja se utiliza en un 40-60% de los alimentos procesados: aceite, margarina, alimentos dietéticos e infantiles, cerveza, etc. Europa importa anualmente 9 millones de toneladas de los Estados Unidos por un importe de unos 1.400 millones de dólares. España, que importa 1,5 millones de toneladas, es el cuarto país importador detrás de Japón, Taiwan y Holanda.

El 50% de la soja producida en los Estados Unidos es transgénica, de la que un 40% se exporta a Europa. A la soja transgénica, que fue obtenida por la compañía Monsanto, se le ha transferido un gen que produce resistencia al glifosato, que es el elemento activo del herbicida “Roundup”, dándose la circunstancia de que es también la misma compañía la que fabrica el herbicida. Este hecho, que es absolutamente lícito, es interpretado por algunos como un abuso de la compañía; algo así como si fuera juez y parte ya que produce el herbicida y la semilla resistente al mismo.

Ante la protesta de los movimientos ecologistas y la posibilidad de que fuera rechazada la semilla transgénica, los exportadores la mezclan con semilla de soja normal para evitar su identificación. Sin embargo, ya alguna compañía (por ejemplo, la Genetic ID, Iowa, USA) comercializó un test de diagnóstico que permite saber si la semilla de soja (o de maíz, que tiene el mismo problema) es transgénica o no; es decir, si lleva el gen de resistencia al herbicida. Es importante señalar que la comercialización de la soja transgénica está autorizada en los Estados Unidos, Canadá, Japón y la Unión Europea (en esta última desde Abril de 1996).

Otro caso parecido es el del maíz transgénico producido por la multinacional Ciba-Geigy (hoy Novartis). Este maíz, además de resistente al glufosinato de amonio (que es componente activo del herbicida “Basta”), lo es también al “taladro”, un insecto (*Ostrinia nubilalis*) que horada el tallo de la planta destruyéndola. La resistencia la produce el gen procedente de la bacteria *Bacillus thuringiensis* que, como se ha señalado anteriormente, produce la proteína *Bt* que es tóxica para la larva de los dípteros. El problema que puede presentar este maíz transgénico es que la manipulación genética realizada ha unido el gen *Bt* a otro gen utilizado como marcador genético que produce resistencia a antibióticos beta-lactámicos (incluyendo la ampicilina). Los movimientos ecologistas han alertado sobre la posibilidad de que las bacterias del tracto intestinal animal y humano puedan incorporar directa o indirectamente la información genética que da la resistencia a tales antibióticos, con el consiguiente peligro sanitario. En este aspecto hay que decir que no hay evidencia científica alguna de que ello pueda ocurrir en la práctica aunque fuera teóricamente posible<sup>28</sup>. Podría decirse que la probabilidad es cero. En lo que todos están de acuerdo es en señalar que mucho más peligroso que las plantas transgénicas portadoras de construcciones genéticas con marcadores de resistencia a antibióticos puede ser la utilización masiva de antibióticos en la cría animal.

La comercialización del maíz transgénico está autorizada en los Estados Unidos (donde supone un 33% del maíz cultivado), Canadá, Japón y también en la Unión Europea desde Enero de 1997.

En este contexto es importante señalar que, en una estimación global de 1998<sup>29</sup>, el 33% del comercio mundial de semillas, que suponía unos 23.000 millones de dólares, estaba controlado por las diez primeras empresas del mundo, de las que solamente las tres más importantes (DuPont, Monsanto y Novartis) representan un 20% del total. Además, las cinco compañías más importantes (AstraZeneca, DuPont, Monsanto, Novartis y Aventis) controlan el 60% del mercado mundial de pesticidas, el 23% del mercado de semillas y, prácticamente, el 100% del mercado de semillas transgénicas. Por otro lado, las diez primeras empresas agroquímicas del mundo controlan el 91% del mercado mundial. Todos estos datos de concentración de poder económico en la agricultura plantean

problemas éticos importantes y, en ocasiones, puede conducir a situaciones de prepotencia que pueden provocar reacciones violentas en la sociedad como ha sucedido indudablemente con los cultivos transgénicos. Quizá sea éste el verdadero problema ético.

A continuación se hacen algunas consideraciones en relación con los aspectos ecológicos y sanitarios de las plantas y los alimentos transgénicos, respectivamente:

#### ***2.2.6. Aspectos ecológicos: beneficios y riesgos potenciales de las plantas transgénicas***

Al considerar los aspectos ecológicos de la utilización de los cultivos transgénicos hay que tener en cuenta tanto los beneficios como los riesgos potenciales, tal como se indica a continuación<sup>30</sup>:

##### **a) PLANTAS RESISTENTES A HERBICIDAS DE AMPLIO ESPECTRO**

- **Beneficios potenciales**

- ❑ Elimina la necesidad del tratamiento pre-emergencia. Reduce las labores de cultivo. Reduce la erosión, mantiene la humedad del suelo y ayuda a conservar la microfauna y la flora.
- ❑ El glifosato y el glufosinato, que son los principios activos de los herbicidas utilizados con las plantas transgénicas, son menos persistentes que cualquier otro herbicida, reduciendo por tanto los residuos tóxicos en las aguas subterráneas.
- ❑ La estrategia de poder combatir sistemáticamente las malas hierbas puede llegar a controlar algunos biotipos endémicos resistentes a herbicidas como *Alopecurus myosuroides*.

- **Riesgos potenciales**

- ❑ La introgresión de genes de resistencia a herbicidas en especies silvestres afines.
- ❑ El tratamiento con herbicidas de los márgenes de los cultivos podría perjudicar a la biodiversidad y favorecer el desarrollo espontáneo de plantas tolerantes.
- ❑ La utilización de los herbicidas de amplio espectro puede repercutir en la fauna (por ejemplo, aves) al suprimir la presencia de las plantas de las especies no cultivadas que infestaban los campos de cultivo.

- ☐ Podría ser aconsejable diversificar los tipos de herbicidas para mantener la biodiversidad de las poblaciones silvestres dentro de unos mínimos de presión de selección.

**b) PLANTAS CON GENES *Bt* RESISTENTES A INSECTOS**

- **Beneficios potenciales**

- ☐ Reducción en el uso de insecticidas químicos tóxicos.
- ☐ Reducción en el impacto sobre insectos no nocivos (por ejemplo, abejas), parasitoides y predadores.
- ☐ Control más efectivo de la plaga al expresarse la proteína *Bt* en todos los tejidos de la planta en cualquier momento.

- **Riesgos potenciales**

- ☐ Posibilidad de que la población de insectos evolucionara a formas resistentes por la presión de selección favorable a los individuos mutantes (*carácter preadaptativo* de la mutación).
- ☐ Posible impacto sobre otras especies de insectos no nocivos.
- ☐ Posible efecto sobre el valor adaptativo de las plantas resistentes al insecto. Una liberación ecológica en un centro de diversidad de la especie podría reducir el acervo genético necesario para ulteriores planes de mejora.

**c) PLANTAS TRANSGÉNICAS (GEN *cp*) RESISTENTES A PATÓGENOS VIRALES**

- **Beneficios potenciales**

- ☐ Reducción del uso de productos químicos tóxicos para controlar los insectos vectores del virus patógeno.
- ☐ Reducción concomitante en el impacto sobre otros insectos no vectores del virus.
- ☐ Control más efectivo de la resistencia al ataque viral al expresarse constitutivamente en la planta (cualquier tejido y en todo momento).

- **Riesgos potenciales**

- ☐ Consecuencia de la liberación ecológica: impacto sobre la supervivencia y fecundidad.
- ☐ Transencapsidación: La cápside viral incluye sedes de reconocimiento para insectos vectores. Un virus nuevo puede usurpar la cápside ajena y acceder a otros huéspedes vegetales.
- ☐ Recombinación: El ARNm del gen *cp* podría recombinar con otro virus que hubiera infectado a la planta huésped, dando lugar a un nuevo virus infeccioso. No se sabe con qué frecuencia puede ocurrir este fenómeno en condiciones naturales.

- ❑ Sinergismo: Posibilidad de que otros virus infecciosos puedan interaccionar con el producto transgénico, dando lugar a un efecto peor que la infección simple.

Desde el punto de vista ecológico se ha denunciado la posibilidad de que al crear las variedades transgénicas resistentes a herbicidas se incrementará notablemente el uso de éstos con los posibles efectos secundarios negativos de contaminación del suelo y del agua. Otros, sin embargo, defienden la postura contraria. Además, la obtención de resistencia genética a diferentes plagas y enfermedades implicará el menor uso de pesticidas.

Por otro lado, en especies alógamas (de fecundación cruzada) existe la posibilidad de que una parcela sembrada con plantas transgénicas contamine con su polen a otras parcelas vecinas no transgénicas del mismo cultivo. Por ejemplo, si el polen de un campo de maíz transgénico poliniza plantas normales de una parcela próxima, la semilla que se produzca en esta parcela puede haber incorporado el gen *Bt* transmitido por el polen; es decir, sería transgénica. También podría ocurrir que la resistencia al herbicida de una variedad transgénica se transfiriera por fecundación interespecífica espontánea a una especie silvestre afín, con el consiguiente daño para la agricultura. ¿Se va a legislar respecto a medidas de aislamiento (distancia, barreras naturales, etc.) de los cultivos transgénicos? Estas medidas se aplican durante el periodo de experimentación, pero ¿es posible mantenerlas una vez autorizada su comercialización? De hecho, es importante señalar que ya se ha descrito un primer caso de transferencia de un gen que da resistencia a un insecticida en plantas transgénicas de colza a plantas de rábano que se habían cultivado en su proximidad<sup>31</sup>, poniendo de manifiesto que se ha hecho realidad una posibilidad teórica. Sin duda alguna, esta evidencia científica dará más fuerza a las argumentaciones de los que se oponen a la utilización de las plantas transgénicas. No obstante –sin menoscabo de la prudencia aconsejable en relación con la utilización de cultivos transgénicos– es importante poner de manifiesto que situaciones similares pueden producirse con plantas mejoradas mediante procedimientos genéticos convencionales y nunca nadie ha manifestado su alarma.



Desde el punto de vista de la biodiversidad, se ha planteado también la posibilidad de que las plantas transgénicas *Bt* resistentes a insectos puedan influir a largo plazo sobre otros insectos que no son blanco de la acción directa de la toxina *Bt* o, incluso, sobre aves y mamíferos. Como está ocurriendo ya de forma recurrente en esta polémica, los primeros resultados experimentales obtenidos son contradictorios. Por ejemplo, los experimentos de laboratorio realizados con la mariposa monarca<sup>32</sup>, que tanto impacto causaron en los medios de comunicación, no son extrapolables a las condiciones naturales por diversos motivos.

### **BIODIVERSIDAD Y BIOSEGURIDAD**

Desde el punto de vista de la biodiversidad y de la bioseguridad, las plantas transgénicas han sido también objeto de una fuerte contestación a escala mundial promovida por importantes grupos de presión ecologistas, que empezaron con la Convención de Bioseguridad de Cartagena de Indias (Febrero 1999), continuaron con el boicot a la reunión de la Organización Mundial de Comercio en Seattle (Noviembre, 1999) y terminaron con el Protocolo de Bioseguridad de Montreal (Enero, 2000). A continuación se indican las reuniones internacionales a escala mundial que están relacionadas con la biodiversidad y la bioseguridad:

- **CUMBRE DE LA TIERRA o CONVENIO DE BIODIVERSIDAD (Río de Janeiro, 1992)**
  - Objetivo: “Conservación y uso sostenible de la diversidad biológica”
- **SEGUNDA CONFERENCIA DEL CONVENIO DE BIODIVERSIDAD (Yakarta, 1995)**
  - Objetivo: “Establecer negociaciones para la creación de un Protocolo de Bioseguridad”
- **CONVENCIÓN DE BIODIVERSIDAD (Cartagena, Colombia, Febrero 1999)**
  - Objetivo: “Protocolo de Bioseguridad”, como Acuerdo Internacional sobre Medio Ambiente de las Naciones Unidas. Fracasó por oposición del Grupo de Miami (Estados Unidos, Canadá, Australia, Argentina, Chile y Uruguay)
- **REUNIÓN EN VIENA (Septiembre, 1999)**
  - Objetivo: “Expresión del deseo político de ‘rescatar’ el Protocolo de Bioseguridad, convocando un encuentro de los ministros de medio ambiente de todo el mundo”. Se acuerda la fecha del 24 al 28 de enero de 2000 en Montreal

- **ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE COMERCIO (Seattle, Noviembre 1999)**
  - ❑ Objetivo: Estados Unidos y Canadá intentaron que se acordara que “las exportaciones e importaciones de transgénicos fueran reguladas por las normas de comercio internacional y no por normas de protección ambiental”. Fracásó.
- **PROTOCOLO DE BIOSEGURIDAD (Montreal, 24-28 enero 2000)**
  - ❑ Objetivo: “Crear normas ambientales internacionales para prevenir los riesgos causados por los organismos modificados genéticamente (OMGs)”. Regula el comercio internacional de OMGs a fin de evitar riesgos para la salud y el medio ambiente
  - ❑ Productos afectados: Todos los que entran en contacto con el medio ambiente, desde las semillas a los peces transgénicos, y los productos agrícolas no transformados (maíz, soja, colza y algodón transgénicos)
  - ❑ Productos no afectados: Los alimentos parcialmente elaborados con OMGs, como la salsa de tomate, los fármacos y las vacunas
  - ❑ Procedimiento previsto: El comercio no es libre. Los países importadores pueden establecer medidas de control. Todo cargamento de semillas transgénicas necesitará un permiso previo del país importador
  - ❑ Principio de precaución: Los países podrán vetar la llegada de un producto, tras analizar los estudios científicos relacionados con su seguridad. Además, el país importador puede solicitar al exportador una evaluación de riesgo
  - ❑ Etiquetado: El Protocolo exige un etiquetado en los cargamentos donde se detalle que “pueden contener” OMGs, pero no en una etiqueta específica, sino en la general del producto
  - ❑ Jerarquía del Protocolo: El Protocolo no está subordinado a ningún acuerdo internacional (especialmente, los que dependan de la Organización Mundial de Comercio)
- **CONFERENCIA DE NAIROBI (21-26 MAYO 2000)**
  - ❑ Se ratifica y firma el Protocolo de Bioseguridad aprobado en Montreal

### ***2.2.7. Aspectos sanitarios: alimentos transgénicos***<sup>33</sup>

La sociedad vive en un continuo estado de alarma ante determinados avances científicos, tales como la clonación en mamíferos o los cultivos transgénicos y su utilización en la producción de alimentos. Como señala Moreno<sup>34</sup>, el debate sobre los alimentos transgénicos se ha produ-

cido como consecuencia de los intereses enfrentados de la industria biotecnológica (léase las grandes compañías multinacionales productoras de las plantas transgénicas) y los agricultores avanzados, por un lado, y los grupos ecologistas y determinadas ONGs y asociaciones de consumidores, por otro lado. ¿A qué se debe el clima de desconfianza y rechazo hacia las plantas y los alimentos transgénicos que se ha producido en una buena parte de la sociedad? En cierto modo –dice Moreno– puede achacarse a la falta de transparencia informativa y a una serie de estrategias poco afortunadas por parte de los más interesados en la rápida comercialización de estos productos. Además, el debate social está contaminado por la escasa participación de los agentes sociales en su desarrollo, por el lenguaje equívoco utilizado por determinados grupos de presión en forma de metáforas inapropiadas (por ejemplo, “transgénico como sinónimo de alterado”, “transgénico como sinónimo de dañino”, “lo natural como sinónimo de inocuo, y lo artificial de nocivo”) y por el exceso de contenido retórico y falta de rigor científico y técnico en los argumentos utilizados. Por ejemplo, publicar en los medios de comunicación que se ha demostrado –sin que haya una publicación científica seria que lo avale– que los alimentos transgénicos son dañinos (por aquello de que “calumnia que algo queda”) o asegurar que las plantas transgénicas atacan contra la biodiversidad o magnificar los riesgos y apelar al *principio de precaución* para aconsejar la prohibición de los cultivos transgénicos o tachar de “vendidos a las multinacionales” a los científicos que honradamente defienden la utilización de plantas y alimentos transgénicos. Todo ello supone, a mi juicio, una enorme y grave manipulación social.

De cualquier manera, como señalaba Moreno, la presión social ejercida por grupos ecologistas y determinadas asociaciones parece que, de momento, están ganando la batalla al conseguir convencer al gran público que los alimentos transgénicos son antinaturales y perjudiciales para la salud humana y las plantas transgénicas ecológicamente dañinas. Dice Moreno que la estrategia de tales grupos se ha centrado en pocas claves, pero muy efectivas:

- 1ª Desarrollar acciones limitadas, pero de gran repercusión en los medios de comunicación social (protestas ante la llegada de barcos cargados de soja transgénica, etc.);

- 2<sup>a</sup> Arrojar sobre productores, distribuidores, científicos y autoridades políticas partidarios de la comercialización de los alimentos transgénicos la sospecha de estar al servicio de las poderosas compañías agroquímicas multinacionales, que no escatiman medios ni influencias políticas o académicas para aumentar sus beneficios y cuotas de mercado;
- 3<sup>a</sup> Otorgar la mayor importancia a cualquier estudio que ponga de manifiesto los posibles riesgos sanitarios o ecológicos de algún OMG o semilla transgénica, incluso aunque no hayan sido contrastados científicamente ni publicados (recuérdese el caso del Dr. Pusztai del Instituto Rowett, Aberdeen, Escocia, y su posiblemente mal interpretado experimento con ratas alimentadas con patatas transgénicas);
- 4<sup>a</sup> Aprovechar la creciente importancia de la educación para el consumo para destacar el carácter autoritario y antidemocrático de quienes no dan prioridad absoluta a los intereses de los consumidores y constituirse así en interlocutores preferentes ante las autoridades.

En este contexto, me parece importante hacer alusión al peligroso papel que están jugando los medios de comunicación social como sustitutos de las revistas científicas ya que en numerosas ocasiones los científicos dejan filtrar o informan a la prensa de los resultados de sus investigaciones y luego no es posible encontrar el hecho fehaciente de la publicación científica seria que los avale, posiblemente porque nunca se sometieron o no pudieron superar el juicio crítico del comité editorial de la revista científica.

También habría que señalar aquí que el National Research Council de la National Academy of Sciences de los Estados Unidos ha puesto de manifiesto en un informe científico que las plantas transgénicas diseñadas para resistencia a insectos no presentan riesgos especiales para la salud o el medio ambiente (*Nature*, 404:693, 13 abril 2000), ratificando las conclusiones de un informe previo de la US National Academy of Sciences de 1987 sobre el impacto ambiental de los OMGs. Como decía su Presidente, el Dr. Bruce Alberts, “es muy importante que la voz de la ciencia sea oída con claridad”.

Desde el punto de vista sanitario ya se ha indicado anteriormente el riesgo teórico que supone que el gen que da resistencia a los antibióticos beta-lactámicos (ampicilina) pase a bacterias del tracto intestinal humano directa o indirectamente vía bacterias del tracto intestinal de los animales que se alimenten con el maíz transgénico no procesado. ¿Justificaría ese riesgo potencial con una probabilidad prácticamente nula la prohibición del maíz transgénico con el gen Bt de *Bacillus thuringiensis*? Posiblemente no. Por otro lado, nunca se ha demostrado que un gen consumido por boca haya sido transmitido a una bacteria del tracto intestinal.

Como señalaba Jones<sup>35</sup>, “en el fragor del debate es fácil olvidar que el ADN es –y siempre lo ha sido– parte de nuestra dieta diaria. Diariamente, cada uno de nosotros consume millones de copias de miles de genes. Muchos de estos genes son totalmente funcionales en el momento de la consumición y en la mayoría de los casos no conocemos su función. ¿Cuánta gente se detiene a considerar los genes desconocidos y todavía funcionales que comemos en el tomate, el pepino o en la lechuga de una ensalada, los genes bovinos de un filete de carne, el ADN fragmentado de muchos alimentos procesados y los genes de multitud de microorganismos que respiramos y tragamos?”. A este respecto, y como exponente de la falta de información y desconocimiento de algunos ciudadanos, podría mencionarse aquí que, en encuestas sociológicas realizadas sobre alimentos transgénicos, muchos encuestados (en torno a un 30%) respondían que ellos solamente querían comer “tomates sin genes”.

Otro aspecto sanitario es el de la aparición de alergias insospechadas por el consumo de alimentos transgénicos. En relación con la alergia hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Nivel de riesgo aceptable en comparación con la situación normal (1%–2% de adultos, 6% de niños): ¿Las plantas transgénicas aumentan estas cifras?
- Alimentos alergénicos:
  - Crustáceos, pescado, huevos, leche, nueces, cacahuete, soja, trigo
- ¿Cómo evaluar el riesgo de alergia?

- Ausencia de similitud entre la proteína transgénica y un alérgeno conocido
- Digestión rápida de la proteína en el tubo digestivo

Por ejemplo, los planes que se habían hecho para comercializar colza y judías genéticamente modificadas para aumentar su valor nutritivo incrementando su contenido en cisteína y metionina usando la albúmina de reserva 2S rica en metionina procedente de la nuez de Brasil se abandonaron al descubrirse su elevado poder alérgico. También se ha citado el caso de alergia producidas por soja transgénica manipulada con genes de la nuez de Brasil<sup>36</sup> o de fresas resistentes a las heladas por llevar incorporado un gen de pescado (un pez que vive en aguas árticas a bajas temperaturas). En este segundo supuesto, las personas alérgicas al pescado podrían sufrir una crisis alérgica al ingerir las fresas transgénicas en el caso de que la proteína que confiere la resistencia a las heladas fuera ella misma alérgica.

En relación con los problemas alérgicos, las autoridades que han de establecer la normativa adecuada confían que el efecto alérgico de las proteínas no ensayadas pueda ser predicho con cierta fiabilidad por su análisis estructural. La mayoría de las proteínas alérgicas tienen un peso molecular comprendido entre 10 y 70 kilodalton, comparten ciertas secuencias de aminoácidos y resisten la degradación por el calor así como la digestión ácida y por peptinasa que semejan las condiciones naturales del estómago.

La capacidad de los alimentos alérgicos de alcanzar la mucosa intestinal es un prerequisite para su alergenidad y ello implica, obviamente, su supervivencia a la digestión gástrica producida por la pepsina secretada en el estómago. Por ello son de mucho interés los estudios de estabilidad de los alimentos alérgicos a la digestión *in vitro* con un fluido gástrico simulado<sup>37</sup>.

#### **2.2.8. El riesgo**

Las plantas transgénicas son un reto de la Biotecnología actual que han creado un cierto grado de alarma social consecuencia, en cierto modo, del temor a lo desconocido y novedoso. De todas formas, es bueno y

necesario que se plantee en la sociedad un debate serio y riguroso, sin “ecologismos” demagógicos, que permita el avance de la ciencia, evitando a la vez peligros y riesgos innecesarios. De cualquier manera, tal como indica García Olmedo<sup>38</sup>, hay que tener en cuenta que:

- no existe el riesgo cero: Toda actividad humana conlleva un cierto riesgo que ha de ser evaluado en función de los beneficios que tal actividad reporta;
- natural no es sinónimo de inocuo: Hay productos naturales que llevan sustancias mutagénicas y cancerígenas; por ejemplo, la pimienta negra (safrol), las setas comestibles (hidrazinas), el apio (psolareno), los frutos secos (aflatoxinas de hongos), etc.;
- no todo lo artificial es nocivo: Ninguno de los conservantes autorizados llega a ser tan peligroso como las toxinas que pueden producir las bacterias y los hongos que el conservante evita

En relación con el riesgo, es importante hacer hincapié otra vez en el *principio de precaución*, que fue en gran parte el caballo de batalla de la reunión de Montreal (enero, 2000) que estableció el Protocolo de Bioseguridad. A la hora de aplicar correctamente el principio de precaución es fundamental tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Distinción entre producto y proceso
  - Es el producto, no el proceso, lo que debe ser sometido a debate
- Distinción entre peligro y riesgo
  - El peligro indica la posibilidad de que se produzca un hecho
  - El riesgo indica la probabilidad de que tal hecho ocurra
- Una moratoria sería justificable a condición de definir claramente sus objetivos y su duración, a fin de evitar la prohibición pura y simple que tal nombre ocultaría

#### BIBLIOGRAFÍA

- 
- (1) <sup>1</sup>Un estudio biográfico de Mendel fue realizado por el autor con ocasión del centenario de su muerte el 6 de enero de 1884 (LACADENA, J.R. 1984.

- 
- Mendel, ese desconocido. *Arbor (C.S.I.C., Madrid)*, tomo CXVII, núm. 459: 7-37. LACADENA, J.R. 1986. La Genética: Una narrativa histórico-conceptual. *Editorial Alhambra, S.A., Madrid*, 171 pp.)
- (2) <sup>2</sup> de VRIES, H. 1900. Sur la loi de disjonction des hybrides. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 130:845-847
  - (3) de VRIES, H. 1900. Das Spaltungsgesetz der Bastarde. *Berichte der Deutschen Botanischen Gessellschaft*, 18:83
  - (4) CORRENS, K.G. 1900. G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde. *Berichte der Deutschen Botanischen Gessellschaft*, 18:158-168
  - (5) TSCHERMAK, E. 1900. Über Künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*. *Berichte der Deutschen Botanischen Gessellschaft*, 18:232-239
  - (6) <sup>3</sup> MENDEL, G. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verh. Des Naturf. Vereines in Brünn (Abhandlungen)*, 4:3-47
  - (7) <sup>4</sup> Tomado de LACADENA, J.R. 1999. Genética General. Conceptos fundamentales (Cap. 1), *Editorial Síntesis, S.A., Madrid*, 623 pp.
  - (8) <sup>5</sup> RUBIO, J. 1973. Genética: Su posición entre las ciencias biológicas. *Bol. Est. Exp. Aula Dei*, 12: 80 pp.
  - (9) <sup>6</sup> Basado en el discurso de ingreso del autor en la Real Academia de Farmacia el 14 de diciembre de 1995 (LACADENA, J.R. 1995. Historia "nobelada" de la Genética: Concepto y método, *Real Academia de Farmacia, Madrid*, pp. 7-76)
  - (10) <sup>7</sup> Ver LACADENA, J.R. 1996. El Proyecto Genoma Humano: Ciencia y Ética. *Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas. Real Academia de Farmacia*, pp. 6-41
  - (11) <sup>8</sup> Tomado de LACADENA, J.R. 2000. Seréis como dioses. *Crítica (Madrid)*, 874: 12-16
  - (12) <sup>9</sup> HUTCHISON III, C.A.; PETERSON, S.N.; GILL, S.R.; CLINE, R.T.; WHITE, O.; FRASESR, C.M.; SMITH, H.O.; VENTER, C.V. 1999. Global transposon mutagenesis and a minimal *Mycoplasma* genome. *Science*, 286:2165-2169
  - (13) <sup>10</sup> CHO, M.K.; MAGNUS, D.; CAPLAN, A.L.; MCGEE, D.; AND THE ETHICS OF GENOMICS GROUP. 1999. Ethical considerations in synthesizing a minimal genome. *Science*, 286:2087-2090
  - (14) <sup>11</sup> LACADENA, J.R. 1981. Problemas genéticos con dimensión ético-religiosa. *Anales de Moral Social y Económica (Centro de Estudios Sociales del Valle de los Caídos)*, vol. 53:75-120



- 
- (15) <sup>12</sup> GORDON,J.W.; SCANGOS,G.A.; PLOTKIN,D.J.; BARBOSA,J.A.; RUDDLE, F.H. 1980. Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc.Nat.Acad.Sci.*, 77:7380-7384.
  - (16) <sup>13</sup> GORDON,J.W.; RUDDLE,F.H. 1981. Integration and stable germ line transmissions of genes injected into mouse pronuclei. *Science*, 214:1244-1246.
  - (17) <sup>14</sup> PALMITER,R.D.; BRINSTER,R.L.; HAMMER,R.E.; TRUMBAUER,M.E.; ROSENFELD,M.G.; BIRNBERG,N.C.; EVANS,R.M. (1982) Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature*, 300:611-615.
  - (18) PALMITER,R.D.; NORSTEDT,G.; GELINAS,R.E.; HAMMER,R.E.; BRINSTER,R.L. (1983) Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice. *Science*, 222:809-814.
  - (19) <sup>15</sup> HAMMER, R.E.; POURSEL, V.G.; REXROAD, C.E.(Jr); WALL, R.J.; BOLT, D.J.; EBERT, K.M.; PALMITER, R.D.; BRINSTER, R.L. 1985. Production of transgenic rabbits, sheep and piggs by microinjection. *Nature*, 315:680-683
  - (20) <sup>16</sup> Para revisiones ver CHEN,T.T.; POWERS,D.A. (1990) Transgenic fish. *Trends in Biotechnology*, 8:209-215.
  - (21) BIALY,H. (1991) Transgenic pharming comes of age. *Bio/technology*, 9:786-787.
  - (22) SANG,H. (1994) Transgenic chickens: methods and potential applications. *Trends in Biotechnology*, 12:415-420.
  - (23) VELANDER,W.H.; LUBON,H.; DROHAN,W.N. (1997). Transgenic livestock as drug factories. *Scient. Amer.*, 276(1):54-58.
  - (24) <sup>17</sup> McCREATH,K.J.; HOWCROFT,J.; CAMPBELL,K.H.S.; COLMAN,A.; SCHNIEKE,A.E.; KIND,A.J. 2000. Production of gene-targeted sheep by nuclear transfer from cultured somatic cells. *Nature*, 405:1066-1069
  - (25) <sup>18</sup> CLARK,A.J.; BESSOS,H.; BISHOP,J.O.; BROWN,P.; HARRIS,S.; LATHER,R.; McCLENAGHAN,M.; PROWSE,C.; SIMONSJ.P.; WHITELAW,C.B.A.; WILMUT,I. 1989. Expression of human antihemophilic factor IX in the milk of transgenic sheep. *Biotechnology*, 7:487-492.
  - (26) EBERT,K.M.; SELGRATH,J.P.; di TULLIO,P.; DENMAN,J.; SMITH,T.E.; MEMON,M.A.; SCHINDLER,J.; MONASTERSKY,G.M.; VITALE,J.A.; GORDON,K. 1991. Transgenic production of a variant of human tissue-type plasminogen activator in goat milk: generation of transgenic goats and analysis of expression. *Biotechnology*, 9:835-838.

- 
- (27) WRIGHT,G.; CARVER,A.; COTTOM,D.; REEVES,D.; SCOTT,A.; SIMONS,P.; WILMUT,I.; GARNER,I.; COLMAN,A. 1991. High level expression of active human alfa-1-antitrypsin in the milk of transgenic sheep. *Biotechnology*, 9:830-834.
- (28) DENMAN,J.; HAYES,M.; O'DAY,C.; EDMUNDS,T.; BARLETT,C.; HIRANI,S.; EBERT,K.M.; GORDON,K.; McPHERSON,J.M. 1991. Transgenic expression of human tissue-type plasminogen activator in goat milk: purification and characterization of the recombinant enzyme. *Biotechnology*, 9:839-843.
- (29) <sup>19</sup> SCHNIEKE,A.E.; KIND,A.J.; RITCHIE,W.A.; MYCOCK,K.; SCOTT,A.R.;RITCHIE,M.; WILMUT,I.; COLMAN,A.; CAMPBELL,K.H.S. 1997. Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science*, 278:2130-2133.
- (30) <sup>20</sup> Para una versión divulgadora de los experimentos de clonación y de animales transgénicos).Ver POSTEL-VINAY,O.; MILLET,A. (1997) ¿Qué tal, Dolly?. *Mundo Científico*, 180:534-547.
- (31) <sup>21</sup> Basado en LACADENA,J.R. 2000. Plantas y alimentos transgénicos. Seminario Cátedra de Bioética, Universidad Pontificia Comillas, Avila, 19-21 Mayo 2000, (Dilemas éticos de la Medicina actual, nº 13, en prensa)
- (32) <sup>22</sup> RODRIGUEZ VILLANUEVA, J. 1986. Perspectivas de la investigación biomédica y farmacéutica en España. *Discurso de Ingreso en la Real Academia de Farmacia*, 94 pp.
- (33) <sup>23</sup> Datos cedidos por el Prof. Vicente Moreno, IBMCP, C.S.I.C. - UP Valencia, y presentados en el *Simposio Internacional "Un Siglo de Genética (1900-2000)"*, Fundación Ramón Areces, Madrid, 21-22 marzo 2000
- (34) <sup>24</sup> RIECHMANN, J. 1999. Argumentos recombinantes. Sobre cultivos y alimentos transgénicos. *Los Libros de la Catarata, Madrid*
- (35) RIECHMANN, J. 2000. Cultivos y alimentos transgénicos. Una guía práctica. *Los Libros de la Catarata, Madrid*
- (36) THE ECOLOGIST. 1998. The Monsanto files. Can we survive genetic engineering?, 28 (5) (traducido al castellano en la revista *Gaia*, nº 15, 67 pp., Diciembre 1998)
- (37) <sup>25</sup> YE, X.; AL-BABILI, S.; KLÖTI, A.; ZHANG, J.; LUCCA, P.; BEYER, P.; POTRYKUS, I. 2000. Engineering the provitamin A ( $\beta$ -carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science*, 287:303-305
- (38) <sup>26</sup> Ver el número especial dedicado a estos temas por la revista *Trends in Biotechnology*, "Plant-product and crop biotechnology", vol.13, nº 9, pp. 313-409, 1995.

- 
- (39) <sup>27</sup> CHESSON, A.; JAMES, P. 2000. Los alimentos con OGM ¿están exentos de peligros? *Mundo Científico*, 210:23-31
- (40) <sup>28</sup> BEEVER, D.E.; KEMP, C.F. 2000. Safety issues associated with the DNA in animal feed derived from genetically modified crops. A review of scientific and regulatory procedures. *Nutrition Abstracts and Reviews, Series B: Livestock Feeds and Feeding*, vol.70, No.3:175-182
- (41) COURVALIN, P. 1998. Plantas transgénicas y antibióticos. *Mundo Científico*, 192:20-24
- (42) CASSE, F. 2000. El maíz y la resistencia a los antibióticos. *Mundo Científico*, 210:32-36
- (43) <sup>29</sup> Fuente: UNESCO y Ernst & Young, según El País
- (44) <sup>30</sup> Basado en HAILS, R.S. 2000. Genetically modified plants – the debate continues. *Trends in Ecology*, 15:14-18
- (45) <sup>31</sup> CHÈVRE, A.M. ; EBER, F. ; BARANGER, A. ; RENARD, M. 1997. Gene flow from transgenic crops. *Nature*, 389 : 924
- (46) <sup>32</sup> LOSEY, J.E.; RAYOR, L.S.; CARTER, M.E. 1999. Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature*, 399:214
- (47) <sup>33</sup> Basado en LACADENA, J.R. 1999. Plantas y alimentos transgénicos: verdades y mentiras. *Innovación y Ciencia (Santa Fe de Bogotá)*, vol. VIII, n° 3:40-48
- (48) <sup>34</sup> MORENO, M. 1999. Argumentos, metáforas y retórica en el debate sobre los alimentos transgénicos. Comunicación presentada en las Jornadas sobre Ciencia, Tecnología y Valores. Santa Cruz de Tenerife, 5-9 Abril 1999
- (49) <sup>35</sup> JONES, L. 1999. Science, medicine, and the future. Genetically modified foods. *British Medical Journal*, 318:581-584
- (50) <sup>36</sup> NORDLEE, J.A.; TAYLOR, S.L.; TOWNSEND, J.A.; THOMAS, L.A.; BUSH, R.K. 1996. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N.Engl.J.Med.*, 334:688-692
- (51) <sup>37</sup> ASTWOOD, J.D.; FUCHS, R.L. 1996. Allergenicity of foods derived from transgenic plants. En (Wüthrich, B.; Ortolani, C., eds.) *Highlights in Food Allergy. Monogr. Allergy, Basel*, vol.32:105-120
- (52) ASTWOOD, J.D.; LEACH, J.N.; FUCHS, R.L. 1996. Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotechnology*, 14:1269-1273
- (53) <sup>38</sup> GARCIA OLMEDO, F. 1998. La tercera revolución verde. Plantas con luz propia. *Editorial Debate S.A.*, 209 pp.